

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
SAN VICENTE MÁRTIR



**Estudio epidemiológico de incidencia
estimada de la enfermedad litiásica
candidata a tratamiento activo en la
Comunidad Valenciana**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

D. Gonzalo Damián García Fadrique

DIRIGIDA POR:

Dr. César David Vera Donoso

Dr. Alberto Budía Alba

Año 2020

Agradecimientos

A mis padres, modelo de entrega, cariño, sacrificio y trabajo.

A Laura, mi apoyo y amor.

A la pequeña Laura, el centro de mi vida.

A mis directores Alberto y César por su inestimable ayuda. Gracias especialmente a Alberto por ser un modelo de estudio y trabajo.

A todos los que han colaborado en el trabajo de campo de este estudio a lo largo de la Comunidad Valenciana.

A Carlos Reig por acogerme y enseñarme tanto.

Índice general

	<i>Página</i>
Agradecimientos	5
Índice general	7
Índice de Tablas	11
Índice de Figuras	15
Índice de abreviaturas	17
1. Introducción y justificación del estudio	19
1.1 Definición de conceptos estadísticos	21
1.1.1 Prevalencia	21
1.1.2 Incidencia	21
1.1.3 Tasa de recurrencia	21
1.2 Análisis de los principales estudios epidemiológicos publicados sobre la litiasis urinaria	21
1.3 Factores de riesgo asociados a la litiasis urinaria	24
1.3.1 Factores no dietéticos	24
1.3.2 Factores dietéticos	25
1.3.3 Factores urinarios	26
1.4 Patogenia de los cálculos renales	27
1.4.1 Fundamentos químico-físicos de la formación de los cálculos	27
1.4.2 Teorías de la patogenia de los cálculos	28
1.5 Evaluación del paciente formador recurrente de cálculos	29
1.5.1 Evaluación metabólica de los cálculos que no contienen calcio	30
1.5.2 Evaluación metabólica de los cálculos que contienen calcio	31
1.6 Fisiopatogenia y tratamiento de las litiasis según su composición	33
1.6.1 Fisiopatogenia y tratamiento de los cálculos de calcio	33
1.6.2 Fisiopatogenia y tratamiento de los cálculos de ácido úrico	37
1.6.3 Fisiopatogenia y tratamiento de los cálculos de cistina	40
1.6.4 Fisiopatogenia y tratamiento de los cálculos Coraliformes infecciosos	41
1.7 Modalidades de tratamiento de la litiasis renoureteral	43
1.7.1 Indicaciones de tratamiento activo en la litiasis urinaria	43
1.7.2 Observación	44
1.7.3 Tratamiento expulsivo	44

1.7.4 Litotricia extracorpórea por ondas de choque	45
1.7.5 Ureterorrenoscopia	46
1.7.6 Quimiolisis	46
1.7.7 Nefrolitotomía percutánea	47
1.7.8 Cirugía clásica	48
1.8 Manejo de los cálculos renales según la evidencia científica	48
1.9 Manejo de los cálculos ureterales según la evidencia científica	49
1.10 Economía de la litiasis	49
2. Hipótesis de trabajo y objetivos	53
2.1 Planteamiento del problema	53
2.2 Hipótesis de trabajo	53
Hipótesis nula:	53
Hipótesis alternativa:	53
2.3 Objetivos	54
Objetivo principal:	54
Objetivos secundarios:	54
3. Material y métodos	55
3.1 Diseño del estudio	55
Estimación del tamaño muestral y período de recogida de datos	55
3.2 Centros participantes	56
3.3 Criterios de inclusión	58
3.4 Criterios de exclusión	58
3.5 Diseño de la base de datos y definición de las variables estudiadas	58
3.6 Análisis de los datos	66
3.7 Análisis estadístico	68
3.7.1 Estadística descriptiva	68
3.7.2 Estadística comparativa	68
3.7.3 Cálculo de la adherencia a las guías clínicas	69
3.7.4 Distribución espacial de la litiasis urinaria	69
4. Resultados	71
4.1 Análisis descriptivo y comparativo de la muestra global	71
4.1.1 Análisis de las características de los pacientes	71
4.1.2 Análisis de las características de las litiasis	74
4.2 Incidencia estimada de litiasis urinaria con indicación de tratamiento activo	80

4.3 Análisis de la distribución espacial de la incidencia de litiasis con indicación de tratamiento activo	81
4.3.1 Análisis a partir de la distancia límite entre puntos	82
4.3.2 Análisis a partir de número k de vecinos próximos	84
4.4 Análisis de las modalidades de tratamiento activo utilizadas	86
4.4.1 Análisis descriptivo de la disponibilidad de medios o tecnologías para el tratamiento de la litiasis entre los diferentes centros participantes	86
4.4.2 Análisis descriptivo global de la modalidad de tratamiento utilizada	87
4.4.3 Análisis descriptivo de la modalidad de tratamiento activo en función de los centros incluidos en el estudio	87
4.4.4 Análisis de la modalidad de tratamiento en función del Índice de Masa Corporal	88
4.4.5 Análisis descriptivo de la modalidad de tratamiento utilizada en función de la localización, el tamaño de la litiasis y los niveles de atenuación de las mismas (UH)	89
4.4.6 Análisis descriptivo del empleo de la LEOC	92
4.4.7 Análisis descriptivo del empleo de la Ureterorrenoscopia	93
4.4.8 Análisis descriptivo del empleo del Tratamiento expulsivo	94
4.4.9 Análisis descriptivo del empleo de la NLP	96
4.4.10 Análisis descriptivo del empleo de la Quimiólisis	97
4.4.11 Análisis descriptivo del empleo de la cirugía clásica	98
4.5 Análisis de la adherencia a las guías europeas en las indicaciones terapéuticas del tratamiento de la litiasis urinaria	98
4.5.1 Análisis de la adherencia a las guías clínicas en la indicación de Quimiólisis	99
4.5.2 Análisis de la adherencia a las guías clínicas en la indicación terapéutica de las litiasis renales	99
4.5.3 Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis ureterales	103
4.5.4 Evaluación de la adherencia global a las guías de recomendación	106
5. Discusión	107
5.1 Análisis comparativo de las características de la muestra con otras poblaciones publicadas en la literatura científica.	107
5.1.1 Análisis de las características de los pacientes	107
5.1.2 Análisis de las características de las litiasis	115
5.2 Análisis de la incidencia de litiasis urinaria candidata a tratamiento activo en la Comunidad Valenciana	117
Antecedentes de estudios en España	122

5.3 Análisis de la distribución espacial de la incidencia de litiasis con indicación de tratamiento activo	126
5.4 Análisis de las modalidades de tratamiento activo utilizadas	129
5.4.1 Análisis de la disponibilidad de medios o tecnologías para el tratamiento de la litiasis entre los diferentes centros participantes	129
5.4.2 Análisis global de la modalidad de tratamiento utilizada	130
5.4.3 Análisis de la modalidad de tratamiento en función de los centros incluidos en el estudio	131
5.4.4 Análisis de la modalidad de tratamiento en función del Índice de Masa Corporal	132
5.4.5 Análisis descriptivo del empleo de la LEOC	133
5.4.6 Análisis descriptivo del empleo de la URS	134
5.4.7 Análisis descriptivo del empleo del Tratamiento expulsivo	135
5.4.8 Análisis descriptivo del empleo de la NLP	137
5.4.9 Análisis descriptivo del empleo de la Quimiolisis	138
5.4.10 Análisis descriptivo del empleo de la cirugía clásica	139
5.5 Análisis crítico de las indicaciones terapéuticas del tratamiento de la litiasis urinaria de acuerdo a la evidencia científica actual	139
5.5.1 Análisis de la adherencia a las guías clínicas en cuanto al empleo de la Quimiolisis en la litiasis urinaria	140
5.4.2 Análisis de la modalidad de tratamiento utilizada en función de la localización, el tamaño de la litiasis y los niveles de atenuación de las mismas (UH)	141
6. Conclusiones	147
Bibliografía	149

Índice de Tablas

Página

Tabla 1. Hospitales participantes y distribución de los Departamentos de Salud	57
Tabla 2. Población de cada Departamento de Salud de las provincias de Valencia y Alicante en 2012	66
Tabla 3. Listado de Hospitales participantes, departamentos de salud asignados y población total en 2012	67
Tabla 4. Distribución de la edad de aparición de la litiasis en función del sexo	71
Tabla 5. Análisis del IMC en función del sexo	71
Tabla 6. Distribución de pacientes según el IMC y el sexo	72
Tabla 7. Análisis de la comorbilidad de los pacientes en función del sexo	72
Tabla 8. Análisis de los antecedentes familiares y personales de litiasis	72
Tabla 9. Distribución de los pacientes por situación laboral	73
Tabla 10. Distribución por actividad física	73
Tabla 11. Distribución por ingresos económicos	73
Tabla 12. Análisis comparativo de la lateralidad de la litiasis en función del sexo	74
Tabla 13. Distribución de las litiasis en el sistema urinario en función del sexo	74
Tabla 14. Análisis de las características de las litiasis en función del sexo	75
Tabla 15. Distribución por sexos de la litiasis según la superficie de la misma	75
Tabla 16. Análisis por sexos de las características radiológicas de las litiasis renales	76
Tabla 17. Distribución de la superficie de las litiasis renales en tres categorías	76
Tabla 18. Distribución de las litiasis renales según el diámetro mayor	76
Tabla 19. Análisis por sexos de las características radiológicas de las litiasis renales de cáliz inferior	76
Tabla 20. Tamaño de litiasis renales de cáliz inferior	77
Tabla 21. Análisis de la superficie de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior en función del sexo	77
Tabla 22. Tamaño de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior	77
Tabla 23. Análisis de las características de las litiasis en función del sexo	78
Tabla 24. Litiasis ureterales agrupadas por tamaño 1 cm	78
Tabla 25. Composición de la litiasis en función del sexo	78
Tabla 26. Resultado del estudio metabólico	78
Tabla 27. Resultado de los urinocultivos realizados	79
Tabla 28. Bacterias responsables de los urinocultivos positivos	79
Tabla 29. Análisis del empleo de derivación urinaria previa al tratamiento de la litiasis en función del sexo	80
Tabla 30. Modalidad de derivación urinaria empleada en función del sexo	80
Tabla 31. Análisis del empleo de derivación urinaria previa al tratamiento de la litiasis en función de la localización de la litiasis en el riñón o en el uréter	80
Tabla 32. Casos recogidos por cada hospital y tasa de incidencia	81

Tabla 33. Distribución espacial a partir de distancia límite para los distintos niveles de significación estadística	84
Tabla 34. Distribución espacial para número k de vecinos próximos para los distintos niveles de significación estadística	85
Tabla 35. Disponibilidad de tratamientos en los Hospitales incluidos en el estudio	86
Tabla 36. Comparación entre los diferentes centros de las características de los pacientes	86
Tabla 37. Modalidad de tratamiento utilizada en toda la muestra	87
Tabla 38. Tratamientos indicados en cada centro hospitalario	88
Tabla 39. Diferencias en la indicación de tratamiento con LEOC; URS o NLP en función del IMC	88
Tabla 40. Análisis del tratamiento indicado en función del IMC de los pacientes tratamiento	89
Tabla 41. Tratamiento en general en la serie, en todas las renales y todas las ureterales	89
Tabla 42. Análisis de la modalidad de tratamiento de las litiasis renales en función del tamaño mayor o menor a 2 cm	89
Tabla 43. Tratamiento de las litiasis ureterales en función del tamaño mayor o menor de 1cm	90
Tabla 44. Análisis de la modalidad de tratamiento de las litiasis ureterales en función del tamaño mayor o menor a 2 cm	90
Tabla 45. Distribución de los niveles de atenuación (UH) en función del tratamiento indicado	90
Tabla 46. Tratamiento indicado en litiasis renales de menos de 2 cm en función de las UH	91
Tabla 47. Tratamiento indicado en litiasis renales de más de 2 cm en función de las UH	91
Tabla 48. Tratamiento indicado en litiasis ureterales de menos de 1 cm en función de las UH	91
Tabla 49. Tratamiento indicado en litiasis ureterales de más de 1 cm en función de las UH	92
Tabla 50. IMC en los pacientes tratados con LEOC	92
Tabla 51. Características de las litiasis tratadas con LEOC	93
Tabla 52. Localización de las litiasis tratadas con LEOC	93
Tabla 53. IMC en litiasis tratadas con URS	94
Tabla 54. Necesidad de derivación previa en función del tipo de URS	94
Tabla 55. IMC en litiasis tratadas con Tratamiento expulsivo	95
Tabla 56. Características de las litiasis tratadas con Tratamiento expulsivo	95
Tabla 57. Localización de litiasis tratadas con Tratamiento expulsivo	95
Tabla 58. IMC en litiasis tratadas con Nefrolitotomía Percutánea	96
Tabla 59. Características de las litiasis tratadas con Nefrolitotomía Percutánea	96
Tabla 60. Localización de litiasis tratadas con Nefrolitotomía Percutánea	96
Tabla 61. IMC de las litiasis tratadas mediante quimiolisis	97
Tabla 62. Características de las litiasis tratadas con Quimiolisis	97
Tabla 63. Localización de las litiasis tratadas con quimiolisis	98
Tabla 64. Modalidad de tratamiento indicado en las litiasis de ácido úrico	99
Tabla 65. Tratamiento de las litiasis renales de cáliz inferior	99
Tabla 66. Tratamiento de litiasis de cáliz inferior <1cm	100
Tabla 67. Tratamiento de litiasis renales de cáliz inferior 1-2 cm	100
Tabla 68. Tratamiento de litiasis de cáliz inferior >2cm	101

<i>Tabla 69. Tratamiento de litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior</i>	101
<i>Tabla 70. Tratamiento de litiasis renales diferentes a cáliz inferior <1cm</i>	102
<i>Tabla 71. Tratamiento de litiasis de localización diferente a cáliz inferior de 1-2 cm</i>	102
<i>Tabla 72. Tratamiento de litiasis renales de localización diferente a cáliz inferior de >2cm</i>	103
<i>Tabla 73. Tratamiento de las litiasis de uréter lumbar en conjunto y por tamaños</i>	103
<i>Tabla 74. Tratamiento indicado en litiasis de uréter lumbar según las UH</i>	103
<i>Tabla 75. Tratamiento indicado en litiasis de uréter lumbar y menos de 1cm según las UH</i>	104
<i>Tabla 76. Tratamiento indicado en litiasis de uréter lumbar y más de 1cm según las UH</i>	104
<i>Tabla 77. Tratamiento de las litiasis de uréter distal en conjunto y por tamaños</i>	105
<i>Tabla 78. Tratamiento de las litiasis de uréter distal de menos de 1cm en función de las UH</i>	105
<i>Tabla 79. Tratamiento de las litiasis de uréter distal de más de 1cm en función de las UH</i>	105
<i>Tabla 80. Adherencia global a las guías europeas de urología en función de la localización</i>	106
<i>Tabla 81. Principales estudios internacionales de incidencia de litiasis urinaria</i>	120
<i>Tabla 82. Estudios españoles de incidencia y prevalencia de litiasis urinaria</i>	125

Índice de Figuras

	<i>Página</i>
<i>Figura 1. Registro de primeras visitas de litiasis de la Unidad de Litotricia y Endourología del Hospital la Fe (Enero 2011-Mayo 2013)</i>	<i>56</i>
<i>Figura 2. Registro de primeras visitas de litiasis de la Unidad de Litotricia y Endourología del Hospital la Fe (Enero 2011-Mayo 2013) agrupadas por trimestres</i>	<i>56</i>
<i>Figura 3. Hoja de recogida de datos</i>	<i>59</i>
<i>Figura 4. Localización de los Centros de Salud implicados en el estudio</i>	<i>82</i>
<i>Figura 5. Histograma de la distribución de número de vecinos</i>	<i>83</i>
<i>Figura 6. Gráfico de dispersión de I de Moran para distancia límite</i>	<i>83</i>
<i>Figura 7. Mapa de significación del LISA para distancia límite</i>	<i>84</i>
<i>Figura 8. Gráfico de dispersión de I de Moran para número k de vecinos próximos</i>	<i>85</i>
<i>Figura 9. Mapa de significación del LISA para número k de vecinos próximos</i>	<i>85</i>
<i>Figura 10. Temperatura media anual 1971-2000 en la Península Ibérica</i>	<i>128</i>

Índice de abreviaturas

- AHA: Ácido acetohidroxámico.
- AUA: American Urology Association (Asociación Americana de Urología).
- AUCV: Asociación de Urología de la Comunidad Valenciana.
- CaOx: Oxalato cálcico.
- cm: centímetros.
- EAU: European Association of Urology (Asociación Europea de Urología).
- ECIRS: Endoscopic Combined Intrarenal Surgery.
- H⁺: Hidrogenión.
- IMC: Índice de masa corporal.
- K_{fp}: Producto de formación.
- Kg: kilogramos.
- K_{sp}: Producto de solubilidad termodinámico .
- LEOC: Litotricia extracorpórea por ondas de choque.
- mm: milímetros.
- MET: Medical expulsive treatment (tratamiento expulsivo).
- NHAES: National Health and Nutrition Examination Survey.
- NLP: Nefrolitotomía percutánea.
- PTH: Hormona Paratiroidea.
- ROS: Especies de oxígeno reactivo.
- SC: superficie del cálculo.
- SS: Sobresaturación.
- TC: Tomografía computarizada.
- UH: Unidades Hounsfield.
- ULM: Límite superior de la metaestabilidad.
- URS: Ureteroscopia.

1. Introducción y justificación del estudio

La litiasis urinaria es una de las afecciones urológicas más prevalentes (aproximadamente un 15% de la población formará un cálculo urinario en algún momento de su vida) y constituye una gran fuente de morbilidad y de coste económico en las sociedades occidentales. A pesar de que la mayoría de los episodios litiásicos no suelen suponer un riesgo vital para el paciente, sí que ocasionan una gran repercusión en cuanto a morbilidad, hospitalización y pérdida de días de trabajo (Shuster 1984). De ahí que las estrategias encaminadas a la prevención y tratamiento de los cálculos sean de gran interés tanto para el médico responsable de su manejo, como para los responsables de coordinar la atención sanitaria de una región.

La mayor evidencia científica disponible en las últimas dos décadas sobre la litiasis urinaria ha permitido no sólo mejorar la comprensión de los mecanismos de formación de los cálculos, sino también la creación y perfeccionamiento de diferentes modalidades terapéuticas. Los diversos estudios epidemiológicos que se han realizado han cuantificado los patrones y la carga de la enfermedad, permitiendo a la comunidad científica desarrollar nuevos tratamientos e identificar los diferentes factores de riesgo, proporcionando perspectivas nuevas sobre los procesos fisiopatológicos relacionados con la formación de cálculos. El desarrollo de la litotricia por ondas de choque (LEOC) así como de las diferentes técnicas endoscópicas, ha reducido la morbilidad asociada con el tratamiento de los cálculos. Las mejoras diagnósticas y terapéuticas han propiciado la creación de centros de referencia que ofrecen un tratamiento integral de la litiasis urinaria.

La epidemiología (mediante el estudio de la distribución y de los factores que determinan las enfermedades) puede ayudar no solo a comprender sino también a tratar la enfermedad litiásica. Los estudios epidemiológicos son fundamentales para conocer una enfermedad, permitiendo una correcta planificación de la actividad en un servicio médico, así como para gestionar correctamente los recursos sanitarios destinados a dicha enfermedad. Es crucial detectar los problemas de salud más prevalentes en aras de invertir en ellos más recursos. Del mismo modo, la organización de los centros sanitarios y la asignación de personal y de recursos no es algo estático, sino que en función de la salud de la población se va modificando. De ahí deriva la importancia de saber la relevancia que tiene la litiasis urinaria sobre una población en concreto (en nuestro caso, la Comunidad Valenciana).

A pesar de que en los años 80 en España hubo un interés creciente en el campo de la litiasis urinaria, comenzando a desarrollarse algunos estudios epidemiológicos, a día de hoy disponemos de muy pocos estudios epidemiológicos sobre la litiasis, la mayoría de ellos

realizados a partir de encuestas o de registros hospitalarios. En España resulta compleja la realización de estudios epidemiológicos sobre este campo, al no disponer de registros oficiales homogéneos y al ser una enfermedad muy variable (en cuanto a presentación y a opciones terapéuticas).

Por tanto, la litiasis urinaria es una entidad muy frecuente, que genera un gran impacto en la salud poblacional, y que consume gran cantidad de recursos sanitarios. Además, es una patología de gran heterogeneidad no sólo en la presentación sino también en el tratamiento. Se desconoce el impacto real de la litiasis urinaria en nuestro país, ya que existen escasos trabajos epidemiológicos sobre este área. Un conocimiento más preciso de la epidemiología de la litiasis urinaria nos permitirá adaptar mejor los recursos a la demanda creciente.

1.1 Definición de conceptos estadísticos

1.1.1 Prevalencia

La prevalencia de una enfermedad se define en epidemiología como el número total de personas que presentan síntomas o padecen una enfermedad durante un período de tiempo, dividido por la población con posibilidad de padecer dicha enfermedad. Es un dato de gran relevancia, sobre todo para planificar la política sanitaria de un país, región o Departamento de Salud.

1.1.2 Incidencia

La incidencia de una enfermedad es definida como el número de casos nuevos de una enfermedad, síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un período de tiempo acotado o definido como un año.

1.1.3 Tasa de recurrencia

La tasa de recurrencia de una enfermedad se define como el porcentaje de pacientes que tras padecer una enfermedad y permanecer un tiempo sin la misma, vuelven a sufrir dicha enfermedad.

1.2 Análisis de los principales estudios epidemiológicos publicados sobre la litiasis urinaria

Se dispone de escasos estudios epidemiológicos acerca de la incidencia y prevalencia de la litiasis urinaria. Las publicaciones existentes son heterogéneas y mientras que en ocasiones analizan países enteros; en otros casos se centran en regiones o ciudades concretas.

La prevalencia de la litiasis urinaria oscila en algunos estudios entre 4-20% (Ramello 2000; Stamatelou 2003). En Estados Unidos la prevalencia de la litiasis urinaria fue de un 8,8% (10,3% en hombres y 7,1% en mujeres) (Scales 2012). Estos datos fueron similares a los de Croppi en Italia (quien publicó una prevalencia de 7,5%) (Croppi 2012) y algo superiores a los de Prezioso, también en Italia, quien publicó una prevalencia del 4,14% (4,53% en hombres y 3,78% en mujeres) (Prezioso 2014) o a los de Hesse en Alemania (prevalencia de 4,7%) (Hesse 2003).

En Japón la prevalencia en los hombres fue algo superior, con un 9,64%, mientras que en las mujeres fue de 4,51% (Iguchi 1996).

El primer estudio de gran repercusión fue llevado a cabo por Stamatelou en Estados Unidos, la NHAES I (National Health and Nutrition Examination Survey), que posteriormente se actualizó con la NHANES II y la NHANES III (Stamatelou 2003). La última actualización de este estudio la realizó en 2012 Scales, observando una prevalencia de litiasis renal de un 8,8% (Scales 2012).

En 2010 Romero publicó una revisión aglutinando los datos de los diferentes países que en ese momento habían publicado sus prevalencias, para posteriormente calcular una prevalencia media de litiasis renal de 3,25% en la década de 1980 y de 5,64% en la de 1990 (Romero 2010).

Se ha evidenciado un incremento en la prevalencia de litiasis en Alemania (entre 1979 y 2000 de 4% a 4,7%) (Hesse 2003), en España (de 3% en 1979 a 10% en 2007) (Amato 2004; Hesse 2003; Sánchez-Martín 2007; Serio 1999), en Italia y en Japón (Yoshida 1999). Sólo Escocia ha registrado un descenso en la prevalencia, pasando de 3,87% en 1977 a 3,5% en 1987 (Scott 1977).

Respecto a la incidencia de litiasis urinaria, en Estados Unidos osciló en algunos trabajos entre 58,7-73,4 por 10⁵ habitantes/año (Johnson 1979), aunque otras publicaciones mostraron un 94,7 por 10⁵ habitantes/año (Boyce 1956), 122 por 10⁵ habitantes/año (Hiatt 1982), 164 por 10⁵ habitantes/año (Sierakowski 1978) o 208 por 10⁵ habitantes/año (Schey 1979). En Japón los datos de incidencia fueron 80,9 por 10⁵ habitantes/año (Yoshida 1999) y 93 por 10⁵ habitantes/año (Takeuchi 1999), publicándose una incidencia estimada de 101,3 por 10⁵ habitantes/año. La incidencia fue claramente superior en algunos estudios que seleccionaron pacientes de una franja de edad determinada: 273-326 por 10⁵ habitantes/año en el caso del trabajo de Curhan con pacientes de 30-75 años (Curhan 1994), o 971 por 10⁵ habitantes/año en el trabajo de Iguchi et al con pacientes de 20-59 años (Iguchi 1996).

En Estados Unidos entre 1971 y 1978 se publicó una incidencia tomando todas las edades de 122 y 164 por 10⁵ habitantes/año, respectivamente. Posteriormente, en el año 2000, incluyendo a personas de entre 18-65 años, se publicó una incidencia de 116 por 10⁵ habitantes/año, (Hiatt 1982; Sierakowski 1978). En Rochester, una zona ampliamente estudiada, se publicó una incidencia de 85,1 por 10⁵ habitantes/año (Lieske 2006).

En Alemania en el año 2000 se publicó una incidencia 720 por 10⁵ habitantes/año. En 1994 el Instituto Nacional de Estadísticas italiano (ISTAT) publicó una incidencia de 17 casos por 10⁵ habitantes/año. Un estudio posterior, también italiano, publicó una incidencia de 223 casos por 10⁵ habitantes/año (Prezioso 2014). En Japón la incidencia en 1965 fue de 54,2 por 10⁵

habitantes/año. Posteriormente, en 2005 ésta ascendió a 114,3 por 10⁵ habitantes/año. En Suecia la incidencia en 1969 fue de 200 por 10⁵ habitantes/año.

En España se publicó en 1977 una incidencia de 810 por 10⁵ habitantes/año, y en 1984 ésta descendió a 270 por 10⁵ habitantes/año. Disponemos de datos de regiones concretas como Granada (240 por 10⁵ habitantes/año), Tudela (510 por 10⁵ habitantes/año), Marina Alta (280 por 10⁵ habitantes/año) o Zaragoza (350 por 10⁵ habitantes/año). En el área dependiente del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza la incidencia de litiasis urinaria en 2002 fue de 350 por 10⁵ habitantes/año (Aibar Arregui 2004).

Los estudios epidemiológicos de litiasis urinaria en España, tienen (en su mayoría) un sesgo importante. Los datos se han obtenido de episodios asistenciales, por lo que muchos episodios litiásicos que no han sido valorados en el ámbito hospitalario pueden haber sido ignorados. Los primeros estudios epidemiológicos acerca de la litiasis urinaria en España fueron realizados por San Antonio (San Antonio 1977) y Somacarrera (Somacarrera 1977), publicando una incidencia en Madrid de 810 casos por 10⁵ habitantes/año. Debemos esperar hasta 1984 para encontrar el primer (y hasta 2007 único) estudio nacional de epidemiología de litiasis urinaria, publicado por Rousaud (llevado a cabo por la empresa Inmark) (Rousaud 1986). La incidencia publicada en dicho trabajo fue de 270 por 10⁵ habitantes/año y la prevalencia de un 4,16%. Desde esa fecha y hasta 2007 encontramos trabajos que toman como área geográfica 8 provincias. Estos estudios son de ámbito comarcal (Hellín, Marina Alta, Tudela), provincial (Granada, Almería, Madrid, Zaragoza) y de comunidad autónoma (Balear).

Uno de los primeros trabajos se centra en la Comunidad Valenciana (Urbano 1984) y durante 3,5 años recogieron los casos de litiasis urinaria en Valencia, analizando la litiasis en función de la zona geográfica. En 2001 se publicó la incidencia hospitalaria de litiasis urinaria en los pacientes de Hellín (Albacete) entre 1992-1999, analizando la distribución por localidad, sexo, edad, antecedentes familiares, dieta, profesión y enfermedades concomitantes (Alapont Pérez 2001). Aibar publicó en 2004 un estudio analizando la composición de las litiasis remitidas al laboratorio (en Zaragoza) (Aibar Arregui 2004).

En el año 2007 Sánchez-Martín publicó una revisión recogiendo los estudios realizados en España hasta ese momento. La mayoría de estudios se basaron en casos de litiasis atendidos, y no en la incidencia real de la litiasis. En total, los autores de esta revisión publicaron una incidencia de litiasis urinaria en España de 737 casos por 10⁵ habitantes/año (Sánchez-Martín 2007). En 2010 Sáenz Medina publicó una incidencia fue de 126,4 casos por 10⁵ habitantes/año, tomando a la población con antecedente de litiasis (Sáenz Medina 2010).

En 2014 Cano-Castiñeira publicó un estudio epidemiológico observacional, transversal, de ámbito poblacional, cuyo objetivo era estimar la prevalencia e incidencia de litiasis renal en

Andalucía en la población de 40-65 años, así como ver los factores de riesgo asociados a su aparición. Los datos de prevalencia e incidencia fueron superiores a los publicados previamente en España (Aibar Arregui 2004; Alapont Pérez 2001; Ripa Saldias 1995b; Rousaud 1986; Sánchez-Martín 2007) pero similares a estudios epidemiológicos internacionales (Hesse 2003; Romero 2010; Scales 2012).

1.3 Factores de riesgo asociados a la litiasis urinaria

1.3.1 Factores no dietéticos

1. *Antecedentes familiares*: el riesgo de padecer una litiasis urinaria es 2,5 veces mayor en las personas con antecedentes familiares litiásicos (Curhan 1997).
2. *Raza*: el desarrollo de litiasis urinaria es más frecuente en caucásicos y euroasiáticos que en negros e indios.
3. *Edad*: a partir de la cuarta década de la vida se incrementa considerablemente el riesgo litogénico.
4. *Sexo*: en los varones existe, en general, mayor incidencia de litiasis.
5. *Enfermedades sistémicas*: ha sido ampliamente estudiada la relación de la urolitiasis con enfermedades sistémicas como el hiperparatiroidismo primario, la acidosis tubular renal y la enfermedad de Crohn. De hecho, hasta un 5% de los formadores de cálculos presentan un hiperparatiroidismo primario (D'Angelo 1997). Cabe destacar, por su elevada prevalencia, las siguientes patologías:
 - a. *Sobrepeso y obesidad*: se ha demostrado que independientemente de otros factores de riesgo (entre los que se incluye la dieta) se asocian con un elevado riesgo de formación de litiasis (Taylor 2005a), siendo este aumento mayor en las mujeres.
 - b. *Gota*: la gota incrementa el riesgo de padecer cálculos, no sólo de ácido úrico sino también de oxalato cálcico por nucleación heterogénea.
 - c. *Diabetes Mellitus*: también la diabetes mellitus aumenta el riesgo de litiasis en un 30% en estudios transversales. La influencia de la diabetes en el desarrollo de la litiasis es independiente de la dieta y del tamaño corporal (Taylor 2005b).
 - d. Enfermedades oncológicas (enfermedades mieloproliferativas y linfoproliferativas, el mieloma múltiple).
 - e. Enfermedades inflamatorias crónicas como la sarcoidosis.

6. *Factores ambientales*: el ambiente caluroso (tanto de la zona donde se habita como en los trabajos expuestos a elevadas temperaturas) incrementa el riesgo de litiasis (Atan 2005; Chen 2000). Así mismo, la falta de acceso al agua puede condicionar una reducción en la ingesta de líquidos, con el consiguiente aumento de formación de cálculos. No es infrecuente tampoco la reducción de la ingesta de líquidos por miedo a sufrir síntomas del tracto urinario inferior (urgencia urinaria sobre todo), o por la dificultad para acceder al cuarto de aseo durante la jornada laboral.
7. *Factores geográficos*: En regiones montañosas, desiertos y zonas de climas tropicales se han descrito más casos de litiasis. Son de especial relevancia las zonas geográficas con elevada humedad y temperatura.
8. *Profesión y clase social*: El sedentarismo y la clase social media se han relacionado con una mayor incidencia de litiasis urinaria.

1.3.2 Factores dietéticos

Debido a que la dieta influye en la composición de la orina, se ha demostrado que el calcio, las proteínas animales, el oxalato, el sodio o la sacarosa pueden favorecer la formación de cálculos.

1. Existe una asociación inversa entre la *ingesta de calcio* y el riesgo de desarrollar litiasis. Esto se vio en tres estudios prospectivos (Curhan 2004; Curhan 1997; Taylor 2004), que mostraron que una baja ingesta de calcio aumenta la absorción y excreción urinaria de oxalato, tal y como ya habían apuntado otros autores anteriormente (Bataille 1983). Borghi (Borghi 2002) confirmó estos datos mediante un estudio aleatorizado, comparando en hombres con hipercalciuria y cálculos de oxalato cálcico una dieta pobre en calcio (400 mg/día) frente a 1200 mg/día, junto con una ingesta pobre en sodio y en proteínas animales. En el grupo con ingesta elevada de calcio la tasa de recurrencia se redujo un 50%. Por tanto una restricción de calcio con la dieta puede promover la formación de cálculos y acelerar la pérdida de masa ósea. El aporte complementario de calcio influye de forma diferente que el calcio dietético. El estudio Women's Health Initiative (Jackson 2006) demostró un incremento de 17% del riesgo de formación de cálculos en las mujeres que toman complementos de calcio.
2. El oxalato urinario procede tanto de la absorción gastrointestinal como del metabolismo endógeno de la glicina, el glicolato, la hidroxiprolina y la vitamina C. Por ello el papel del *oxalato de la dieta* en la formación de litiasis no está totalmente claro. En los pacientes

formadores de cálculos podría haber un aumento de la absorción del oxalato dietético. Otro mecanismo patogénico que relaciona el oxalato de la dieta con la formación de litiasis es el déficit en la degradación del oxalato en el intestino por la *Oxalobacter formigenes*.

3. La *dieta elevada en proteínas animales* incrementa la excreción de calcio y de ácido úrico, y reduce la eliminación de citrato urinario (Breslau 1988). Del mismo modo, una ingesta elevada de *sodio* o de *sacarosa* aumenta la eliminación de calcio. Los suplementos de *potasio* reducen la excreción de calcio, y aumentan el citrato en orina. El *magnesio* se une al oxalato formando complejos, por lo que reduce su absorción digestiva y por ende la saturación de oxalato urinaria.
4. La *vitamina C (ácido ascórbico)* se puede metabolizar a oxalato, por lo que una ingesta elevada de la misma puede incrementar el riesgo de formación de cálculos de oxalato. Un consumo de complementos de 1000 mg de vitamina C dos veces al día aumenta la excreción de oxalato en un 22% (Traxer 2003), teniendo un 40% más de riesgo de formación de cálculos que los que consumían 90 mg/día (que es el aporte dietético recomendado) (Taylor 2004). Respecto a la *vitamina B6*, es un cofactor del metabolismo del oxalato, por lo que su déficit aumenta la producción y excreción urinaria del oxalato. Sólo se disponen de datos observacionales pero parece que una ingesta elevada de vitamina B6 reduce el riesgo de formación de cálculos renales en mujeres (Curhan 1999).
5. La *ingesta de líquidos* guarda una estrecha relación con la formación de cálculos, de modo que una diuresis inferior a 1litro/día aumenta el riesgo de litiasis (Borghi 1996). Por la misma razón, bebidas diuréticas como el alcohol, café, vino o té, se asocian a una reducción del riesgo de formación de cálculos. El zumo de pomelo se asocia a un 40% de riesgo más elevado en la formación de cálculos. El consumo de refrescos con gas también aumenta el riesgo de formación de litiasis.

1.3.3 Factores urinarios

1. *Hipercalciuria*: definida como la excreción urinaria de calcio mayor o igual a 300 mg/día (en hombres) o 250 mg/día (en mujeres) (Chandhoke 2007), o sobresaturación >12-15 mg/dl. Aproximadamente el 35-65% de los pacientes con cálculos de calcio tienen hipercalciuria. En Estados Unidos es la causa metabólica más frecuente de formación de cálculos.
2. *Hiperoxaluria*: definida como la excreción urinaria de oxalato mayor de 45 mg/día. Hasta el 40% de los formadores de cálculos de calcio varones y 10% mujeres presentan

hiperoxaluria. La hiperoxaluria primaria hereditaria es una alteración metabólica poco frecuente. La hiperoxaluria más habitual es secundaria a la absorción de oxalatos desde el tubo digestivo, y es frecuente en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y en pacientes con antecedente de cirugía de derivación del intestino delgado. Normalmente el oxalato de la dieta se une en el tubo digestivo al calcio, limitando su absorción; pero en los síndromes de malabsorción el exceso de ácidos grasos se une al calcio en el intestino, dejando más oxalato disponible para su absorción.

3. *Hiperuricosuria*: se define como la excreción urinaria de más de 800 mg/día de ácido úrico en hombres, o 750 mg/día en mujeres. La hiperuricosuria guarda relación no sólo con la formación de litiasis úricas sino también con las cálcicas. De hecho, la hiperuricosuria se relaciona con litiasis de oxalato cálcico en el 20% de los casos (puede favorecer la formación de cálculos de oxalato cálcico sobre un nido de ácido úrico por nucleación heterogénea).
4. *Hipocitraturia*: definida como la excreción menor a igual a 320 mg/día de citrato. Se encuentra en el 5-11% de los formadores de cálculos por primera vez.
5. *Diuresis escasa*: se define como una diuresis menor a 1 litro/día. Presente en el 12-25% de los formadores de cálculos por primera vez. El incremento en el consumo de líquidos, para conseguir un mayor volumen de diuresis, ha demostrado reducir la formación de cálculos (Borghi 1996).

1.4 Patogenia de los cálculos renales

1.4.1 Fundamentos químico-físicos de la formación de los cálculos

Para la formación de los cálculos urinarios se requiere la sobresaturación (SS) urinaria, que es la fuerza que impulsa un cambio de fase de sal disuelta a sólido. En otras palabras, a volúmenes de SS menores de 1, los diferentes cristales se encontrarán disueltos, mientras que a valores mayores de 1 se pueden formar cristales (Miller 2007).

Se denomina producto de solubilidad termodinámico (K_{sp}) a la concentración a la que se alcanza la saturación y comienza la cristalización. Al punto en el que se forman los cristales se le denomina producto de formación (K_{fp}). Entre el producto de solubilidad y el producto de formación existe una zona denominada zona metaestable. La cantidad de calcio o de oxalato necesaria para producir una fase sólida de oxalato cálcico o fosfato cálcico se denomina límite superior de la metaestabilidad (ULM). La ULM varía con la SS urinaria, y es baja en los pacientes formadores de cálculos (Asplin 1997).

En la formación de un cálculo el primer paso es la nucleación. Se habla de *nucleación homogénea* cuando en una solución pura la nucleación se produce a un nivel crítico de SS. Ahora bien, en la orina existen membranas celulares, desechos celulares, cristales, eritrocitos y cilindros urinarios, que constituyen superficies sobre las que pueden formarse núcleos de cristales, constituyendo la llamada *nucleación heterogénea*. Cabe destacar que la nucleación heterogénea se desarrolla a un nivel inferior de SS que la nucleación homogénea. Se denomina epitaxia a la nucleación y crecimiento de un cristal sobre otro preexistente de similar estructura reticular.

Para la formación de un cálculo en el riñón es necesaria la retención de cristales. Existen dos hipótesis que tratan de explicar cómo, una vez retenido un cristal en los túbulos renales, se produce su crecimiento o agregación.

- La primera de las hipótesis es la hipótesis de la partícula libre, que propone que la nucleación seguida del crecimiento de los cristales se produce en la luz tubular. Esto produce un atrapamiento de los cristales en el conducto colector papilar y por ende, lleva a la formación de cálculos.
- La segunda hipótesis es la hipótesis de la partícula fija, la cual postula que los cristales se adhieren a alguna superficie adyacente, como las células epiteliales renales.

En la orina existen, además, inhibidores y promotores del crecimiento de los cristales. La existencia de estas sustancias explica en parte por qué existen personas con una sobresaturación de oxalato cálcico, sin desarrollar litiasis. Los más importantes son: citrato, pirofosfato, magnesio, nefrocalcina, osteopontina, albúmina, proteína de Tamm-Horsfall, glucosaminglicanos, fragmentos de ADN y de ARN.

Los cálculos renales poseen una cantidad variable de material orgánico no cristalino que se denomina matriz. Esta matriz se postula que se forma en el túbulo proximal, y es variable en cada cálculo. Así, la mayoría de los cálculos urinarios tienen un contenido de matriz de alrededor de un 3%, mientras que los cálculos relacionados con las infecciones urinarias pueden llegar a presentar hasta un 65% de contenido de matriz.

1.4.2 Teorías de la patogenia de los cálculos

Una de las hipótesis es la de la *lesión renal producida por cristales*, que postula que la retención de cristales en el riñón se debe a una respuesta a la lesión tisular. Se cree que el oxalato produce una lesión mediante la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS). Además, aumenta la expresión génica y la producción de varias macromoléculas urinarias que modulan la adherencia de los cristales a las superficies de las células epiteliales renales.

Otra de las hipótesis es la *hipótesis de las partículas libres*, que propone que la nucleación y el crecimiento rápido de cristales tiene lugar en el interior de la luz tubular. Debido a ello se atraparían los cristales en el sitio del conducto colector papilar y se formarían los cálculos. Algunos autores critican esta hipótesis argumentando que el paso del ultrafiltrado por el túbulo es demasiado rápido como para que se forme una masa de cristal que obstruya la luz.

La *hipótesis del fenómeno intravascular* propone que los cálculos se forman debido a un fenómeno intravascular dentro de los vasos rectos, en la parte más interna de la papila renal.

La presencia de escasos inhibidores urinarios también ha sido tomada en cuenta como contributiva a la formación de cálculos. El citrato es uno de los moduladores más estudiados, y su baja concentración se considera factor de riesgo. La teoría de la colonización por nanobacterias plantea que estas bacterias podrían lesionar las células epiteliales de los túbulos renales, produciendo una biomineralización y posteriormente la formación de cálculos. Las anomalías anatómicas que favorecen una estasis de la orina podrían contribuir también a la aparición de cálculos.

La *hipótesis de la placa de Randall* se postuló al observar depósitos de sales de calcio en la punta de la papila renal en el 19,6% de los individuos estudiados. Se propuso que estos depósitos, compuestos de fosfato cálcico, serían un lugar adecuado para el crecimiento excesivo de oxalato cálcico y la posterior formación de un cálculo. Se cree, por tanto, que la placa de Randall es el sitio de inicio de la formación de cálculos en los formadores idiopáticos de cálculos de oxalato cálcico (Miller 2007).

1.5 Evaluación del paciente formador recurrente de cálculos

Desde la aparición de la litotricia extracorpórea, el manejo y prevención de los cálculos ha cambiado drásticamente. Sin embargo, no todos los pacientes formadores de litiasis precisan de un estudio metabólico completo. A aquellos formadores de cálculos de calcio por primera vez, adultos y sin antecedentes familiares de nefrolitiasis ni alteraciones metabólicas subyacentes se les puede obviar la realización de dicho estudio (la probabilidad de que este prototipo de paciente forme otro cálculo sintomático en los siguientes 5-10 años es del 50%). Básicamente, las principales indicaciones de una evaluación metabólica completa son (Chandhoke 2007):

1. Los formadores de cálculos de ácido úrico y de cistina.
2. Formadores de cálculos de calcio con antecedentes de formación de cálculos.
3. Formadores de cálculos de calcio con múltiples cálculos.
4. Formadores de cálculos de calcio con cálculos difíciles de tratar.
5. Niños formadores de cálculos de calcio.

6. Cualquier paciente con un riñón solitario que forme cálculos de calcio.
7. Formadores de cálculos de calcio con nefrocalcinosis o enfermedades óseas.
8. Formadores de cálculos de calcio con enfermedades gastrointestinales.

Para poder realizar un estudio metabólico es necesario que el paciente no presente hematuria macroscópica ni obstrucción renal. Normalmente se suele esperar de 2-4 semanas tras la realización de litotricia extracorpórea con ondas de choque (LEOC) o de un procedimiento endourológico antes de recoger la muestra de orina de 24 horas.

La evaluación completa del formador de cálculos, y la realización o no de un examen más exhaustivo, tiene como objetivo administrar a algunos pacientes un tratamiento específico a la alteración metabólica responsable de la formación de sus cálculos renales. El objetivo básico del tratamiento médico de la enfermedad litiasica es reducir la sobresaturación de los componentes cristalinos de la orina. Se ha propuesto que el tratamiento inespecífico también debe ser eficaz en los formadores de cálculos de calcio porque disminuye las sobresaturaciones urinarias. Para poder ofrecer un tratamiento médico específico es imprescindible, por tanto, disponer de una evaluación metabólica completa (Chandhoke 2007).

Pearle publicó una revisión en la que se reflejaba que los ensayos clínicos de urolitiasis mostraban un beneficio clínico claro sólo para el tratamiento médico específico, en comparación con el tratamiento inespecífico (Pearle 1999). De hecho los ensayos clínicos indican que las tiazidas son más eficaces en los pacientes con hipercalcemia, el citrato potásico en los pacientes con hipocitraturia y el alopurinol en los pacientes con urolitiasis de calcio hiperuricosúricos (Pearle 1999). Se calcula que un formador recurrente de cálculos de calcio debe tener una recurrencia cada 2 años en Estados Unidos para que la profilaxis médica sea rentable (Chandhoke 2002).

El primer paso en la evaluación metabólica es analizar la composición del cálculo. En este punto nos encontramos con una limitación, ya que en muchas ocasiones no es posible recoger una muestra del cálculo para su análisis. El análisis básico para el estudio metabólico es la muestra de orina de 24 horas.

Debido a la diferente patogenia, se suele dividir a los formadores de cálculos en función de la presencia o no de componente cálcico.

1.5.1 Evaluación metabólica de los cálculos sin componente de calcio

1. Cálculos de ácido úrico: para su estudio metabólico se debe analizar una muestra de suero y de orina de 24 horas, pudiendo determinar así la creatinina y el ácido úrico. Los pacientes que presentan valores séricos o urinarios normales de ácido úrico se pueden tratar sólo con

- álcalis, mientras que los que presentan hiperuricemia y/o hiperuricosuria deben recibir alopurinol (300 mg/día) junto con los álcalis (Chandhoke 2007).
2. Cálculos de estruvita: en estos pacientes se debe investigar la posible coexistencia de una infección del tracto urinario o de algún tipo de anomalía anatómica que favorezca las infecciones.
 3. Cálculos de cistina: para su evaluación metabólica se debe medir la cistina en orina de 24h. Se debe recomendar al paciente que reduzca la concentración urinaria de cistina o aumente su solubilidad (mediante fármacos específicos), que asegure una buena hidratación y alcalinice la orina para aumentar la solubilidad de la cistina. Se debe realizar un seguimiento estricto del paciente, con evaluaciones metabólicas periódicas, para asegurar una cistina urinaria inferior a 300 mg/l.

1.5.2 Evaluación metabólica de los cálculos con componente de calcio

La evaluación metabólica puede ser limitada o completa (Chandhoke 2007):

1. Evaluación metabólica limitada:

- Evaluación de calcio, sodio, potasio, urea, creatinina, dióxido de carbono, cloro y ácido úrico séricos.
- Evaluación del volumen, creatinina, calcio, oxalato, ácido úrico, citrato y sodio en dos muestras al azar de orina de 24 horas.
- En la práctica clínica habitual la evaluación metabólica limitada suele ser suficiente para la mayoría de los pacientes. Tras su realización, todos los pacientes con hipercalcemia y normocalcemia deben ser tratados con una tiazida oral (Chandhoke 2007).

2. Evaluación metabólica completa:

- Evaluación del volumen, creatinina, calcio, oxalato, ácido úrico, citrato, fosfato, magnesio, urea y sodio en dos muestras al azar de orina de 24 horas.
- Tras una semana con dieta baja en calcio, en oxalato, en sodio y en purinas se realiza una recogida de orina de 24 horas (evaluación de calcio, sodio, potasio, urea, creatinina, dióxido de carbono y cloro en suero).
- La evaluación metabólica completa con la realización del Test de PAK permite diferenciar entre los diferentes tipos de hipercalcemia permitiendo determinar así si la restricción de calcio dietético tiene utilidad en el paciente (básicamente en las hipercalcemias absortivas (no en todas, en la tipo I y en la tipo III no es efectivo). Por ello si la restricción dietética de calcio no es una opción viable (por ejemplo en mujeres postmenopáusicas en quienes dicha

restricción incrementaría peligrosamente el peligro de osteoporosis) resulta innecesario llevar a cabo una evaluación metabólica completa. Existe una tercera prueba, la prueba de carga de calcio, que consiste en realizar un ayuno de 2 horas (de 6-8 a.m.), y medir a continuación el cociente urinario calcio/creatinina. Posteriormente, a las 8 a.m. se administra 1 gramo oral de calcio, para medir el cociente urinario calcio /creatinina de la orina producida entre 8-10 a.m. Finalmente entre las 10-12 a.m. se recoge de nuevo la orina y se mide el cociente urinario calcio/creatinina (Chandhoke 2007).

Los posibles diagnósticos que se pueden encontrar en un formador recurrente de cálculos de calcio tras la evaluación metabólica son los siguientes:

- Diuresis baja.
- Hiperocalcemia: en estos pacientes la restricción dietética de oxalatos (espinacas, soja, remolacha, frutos secos, chocolate, té, salvado de trigo, fresas) y los suplementos de calcio suelen ser eficaces. En algunos pacientes se complementa la modificación dietética con la administración de piridoxina.
- Hiperuricemia: en estos pacientes el tratamiento consiste en una dieta pobre en purinas, alopurinol 300 mg/día o ambas.
- Hipocitraturia: en estos paciente se administra un tratamiento sustitutivo de citrato potásico.
- Hipercalcemia: en los formadores de cálculos con hipercalcemia una dieta hipoproteica e hiposódica puede ser más beneficioso que una dieta baja en calcio (Borghi 2002). De hecho Curhan publicó cómo la incidencia de la enfermedad litiásica estaba inversamente relacionada con la magnitud de la ingesta alimentaria de calcio (Curhan 1993).
 - *Hipercalcemia absortiva* tipo I, II y III. La influencia de los parámetros con el ayuno resulto de interés clínico. En la hipercalcemia absortiva la excreción de calcio urinaria en ayunas es normal. Las tiazidas aumentan la reabsorción renal de calcio desde los túbulos proximal y distal, reduciendo la excreción de calcio. En la tipo I los pacientes no se benefician de la restricción dietética de calcio, ya que incluso con ella presentan una elevada calciuria; por ello su tratamiento es sólo con tiazidas. La tipo II es la más frecuente, y se beneficia de la restricción dietética de calcio asociada al tratamiento con tiazidas si no hay respuesta a la restricción dietética. La tipo III es secundaria a la pérdida renal de fosfatos, y se combate con suplementos dietéticos de fosfato.

- *Hipercalciuria por pérdida renal.* En estos casos debido a un defecto intrínseco del túbulo renal para reabsorber el calcio, se produce una elevada concentración de calcio en la orina. Su tratamiento son las tiazidas.
- *Hipercalciuria reabsortiva.* En estos pacientes la hipercalciuria se debe a un aumento del metabolismo cálcico, por una pérdida de masa ósea. Esto es frecuente en el hiperparatiroidismo, y su tratamiento es la paratiroidectomía.

1.6 Fisiopatogenia y tratamiento de las litiasis según su composición

1.6.1 Fisiopatogenia y tratamiento de los cálculos de calcio

Las litiasis de calcio (oxalato cálcico y fosfato cálcico) constituye el 75-80% de todos los cálculos de las vías urinarias superiores, y se forman al confluir factores ambientales y alteraciones metabólicas (Park 2007). Gracias a la evaluación metabólica completa se pueden identificar las alteraciones metabólicas en más del 90% de los formadores de cálculos. Los cálculos de oxalato cálcico (CaOx) son el tipo más frecuente de todas las litiasis, constituyendo el 60% de todas ellas. La base de su formación es la sobresaturación de la orina con sales de calcio. Varios estados metabólicos alterados pueden contribuir a la formación de este tipo de cálculos: hipercalciuria, hipocitraturia, hiperoxaluria, hiperuricosuria y la predisposición a la gota.

- La hipercalciuria: disponemos de tres datos que ponen de manifiesto la relevancia de la hipercalciuria en la patogénesis de los cálculos. En primer lugar, está presente en el 35-65% de los formadores de cálculos. En segundo lugar, se ha demostrado que la administración de fármacos que reducen la calciuria disminuye la tasa de litiasis (Pearle 1999). Y por último, se ha demostrado que las placas de Randall están presentes con mayor frecuencia en los formadores de cálculos, y su número está relacionado con los niveles de calcio en orina y con los episodios de cálculos (Kuo 2003).
 - La *hipercalciuria absorptiva* aparece en el 55% de los formadores de cálculos y se debe a un aumento de la absorción intestinal de calcio. La tipo I no responde a la dieta mientras que la tipo II sí, normalizándose los niveles de calciuria con una dieta pobre en calcio.
 - La *hipercalciuria renal* se debe a una alteración de la reabsorción en el túbulo renal del calcio, lo que conlleva a una reducción de la calcemia, y a la consecuente secreción (es una elevación marginal, sin apenas alteración) de Hormona Paratiroidea (PTH). A

su vez este mecanismo produce una mayor absorción intestinal de calcio y movilización del calcio óseo, lo que lleva a elevar aún más la calciuria. En estos casos la pérdida renal de calcio se compensa (en cuando a calcio sérico) con la mayor absorción intestinal y resorción ósea, con lo que los niveles de calcio sérico se mantienen normales.

- La *hipercalciuria reabsortiva* se asocia al hiperparatiroidismo primario. En estos pacientes un adenoma paratiroideo produce resorción ósea, aumento de síntesis renal de calcitriol y aumento de absorción intestinal de calcio. Todo ello hace que aumente la calcemia y la calciuria. Tras la cirugía se consigue normalizar la calcemia en el 95-97% de los casos. La pérdida de masa ósea también puede producirla.
- La hipercalcemia oncológica, la sarcoidosis, el tratamiento con vitamina D o el hipertiroidismo son causas menos frecuentes de hipercalciuria.
- La Hipocitraturia: es un factor de riesgo bien definido en la litiasis cálcica y está presente en el 20-60% de los formadores de cálculos de calcio. El efecto protector del citrato radica en tres pilares: tiene un efecto tamponador, forma un complejo soluble con el calcio (reduciendo la saturación urinaria de las sales de calcio formadoras de piedras), posee actividad inhibidora de la cristalización del oxalato cálcico y del fosfato cálcico.
 - Debido a que la excreción urinaria de citrato está determinada por el pH de las células del túbulo proximal renal, la sobrecarga ácida produce un aumento de la reabsorción tubular de citrato y por tanto hipocitraturia.
 - Estados asociados con la acidosis como la acidosis tubular renal distal, la diarrea crónica, una dieta rica en proteínas y pobre en hidratos de carbono o el ejercicio vigoroso pueden producir hipocitraturia.
 - Del mismo modo, la sobrecarga de álcalis reduce la reabsorción de citrato y aumenta la excreción urinaria de citrato. Por ello el tratamiento con citrato de álcalis está fuertemente demostrado como útil en estos casos.
- La hiperoxaluria: aumenta el riesgo de desarrollar litiasis cálcicas debido al incremento de la saturación urinaria de CaOx. El metabolismo del oxalato está íntimamente ligado al del calcio en el tubo digestivo y en la orina. El oxalato de la dieta forma un complejo en el intestino con el calcio, y este complejo oxalato-calcio es mal absorbido.
 - En la *restricción dietética de calcio*, aumenta el oxalato libre luminal, que es absorbido por el intestino y excretado en la orina. En la orina la interacción calcio-oxalato también forman un complejo soluble, que reduce la concentración iónica de oxalato.

- La *hiperoxaluria primaria* es un trastorno hereditario poco frecuente, autosómico recesivo, en el que se impide la conversión normal de glioxalato a glicina, formándose un exceso de oxalato. Este oxalato se excreta por la orina y conduce a una insuficiencia renal terminal a los 15 años en el 50% de los pacientes, con una mortalidad global del 30%. El trasplante hepatorrenal es el único tratamiento útil en estos casos. Se sospecha esta patología en niños formadores de cálculos de calcio o en adultos con una severa hiperoxaluria (más de 100 mg por día). La piridoxina oral es el único tratamiento paliativo para estos pacientes
- Existe otra entidad mucho más frecuente, que es la *hiperoxaluria relacionada con las enfermedades malabsortivas*. Los pacientes que se han sometido a una cirugía bariátrica, a una derivación yeyunoileal, o que presentan una enfermedad inflamatoria intestinal, presentan una malabsorción de grasas. Esto conduce a una saponificación de los ácidos grasos con el calcio luminal, y se reduce la formación de complejos calcio-oxalato en el intestino, aumentando de ese modo el oxalato libre disponible para ser absorbido. De este modo se produce una hiperoxaluria. Los ácidos grasos mal absorbidos también aumentan la permeabilidad del colon al oxalato.
- La ingesta excesiva de *alimentos ricos en oxalato* puede también derivar en una hiperoxaluria, fácilmente corregible al modificar los hábitos dietéticos.
- La hiperuricosuria: puede favorecer la formación de cálculos de CaOx por nucleación heteróloga (heterogénea) en la superficie de los cristales de urato monosódico (Grover 2003).
 - A pesar de que la ingesta elevada de purinas sea la causa más frecuente, esta patología se puede relacionar con la gota, las enfermedades mieloproliferativas y linfoproliferativas, el mieloma múltiple, los trastornos hemolíticos y las hemoglobinopatías.
 - En condiciones urinarias de pH inferior a 5,5 el ácido úrico no disociado poco soluble precipita, formándose cálculos de ácido úrico y de CaOx. Con pH superiores a 5,5 aumenta la saturación urinaria de urato monosódico y se promueve la formación de cálculos de CaOx por nucleación heterogénea (Grover 1994). Además, el urato monosódico favorece la cristalización de CaOx al unirse a inhibidores urinarios y reducir así su actividad inhibidora urinaria.

El tratamiento de los cálculos de calcio puede afrontarse desde varias perspectivas:

- Modificación dietética: se basa en reducir la excreción urinaria de los componentes de los cálculos y en aumentar los inhibidores urinarios.

- *Líquidos*: la ingesta de suficientes líquidos como para producir unos 2 litros de orina diarios reduce la saturación urinaria de sales de calcio y diluye los promotores de la cristalización del CaOx. Los zumos de frutas ricos en potasio (como el de naranja) aumentan el pH urinario y el citrato urinario proporcionando aniones orgánicos que son metabolizados a álcalis.
- *Sodio*: la restricción de sodio en la dieta recomendada es entre 2000 y 3000 mg al día. La justificación es que la dieta rica en sal reduce la actividad inhibidora contra CaOx y fosfato de calcio, aumenta la cristalización de CaOx producida por el urato y aumenta la saturación urinaria de CaOx y de fosfato cálcico. El sodio urinario compite con la reabsorción del calcio en el túbulo renal, aumentando su concentración urinaria si la excreción urinaria de sodio es alta.
- *Proteínas animales*: se ha demostrado una correlación positiva entre el consumo de proteínas animales y la nueva formación de cálculos en los hombres, aunque no en las mujeres. No obstante, se suele recomendar a ambos sexos que limiten su ingesta. La justificación radica en que las proteínas animales proporcionan una carga ácida, reduciendo el pH y el citrato urinario, y aumentando la excreción urinaria de calcio por resorción ósea y reducción de la reabsorción renal de calcio (Fellström 1984). La recomendación actual es no superar los 0,8 gr de proteínas/kg de peso/día.
- *Calcio*: dos estudios de cohortes y uno aleatorio demostraron el efecto protector de una ingesta normal de calcio o elevada, debido a la disminución del oxalato urinario, resultante de la absorción intestinal. Si se debe restringir la ingesta de calcio, deberá también limitarse la ingesta de oxalato con la dieta, para evitar el aumento de oxalato urinario. Los pacientes con hipercalcemia asintomática tipo II se pueden tratar con una restricción moderada de calcio y oxalato, junto con un tratamiento farmacológico. En el resto de hipercalcemias la restricción dietética no está indicada. Los pacientes normocalcémicos no se benefician de la restricción dietética de calcio.
- *Oxalato*: se recomienda la restricción de alimentos ricos en oxalato (frutos secos, chocolate, té, fibra oscura). Debido a la relación del oxalato con la vitamina C (el ácido ascórbico se convierte en oxalato) se recomienda no superar los 500 mg diarios de vitamina C.
- Tratamiento farmacológico:
 - *Diuréticos tiazídicos*: reducen el riesgo de recurrencia un 21%. Se recomiendan en pacientes con hipercalcemia superior a 275 mg al día o con hipercalcemia leve y densidad ósea reducida. Generalmente se asocian a citrato potásico 10-20 mEq dos veces al día para prevenir la hipopotasemia e hipocitratemia secundaria a las tiazidas.

- *Citrato potásico*: útil en los pacientes con cálculos de calcio y normocalciuria (la dosis habitual es de 20 mEq dos veces al día), en los pacientes que toman tiazidas, y en los pacientes con hiperoxaluria entérica, ya que aumenta el pH urinario e inhiben la agregación de cristales urinarios.
- *Alopurinol*: reduce los niveles de uricosuria y previene la formación recurrente de cálculos en formadores de cálculos de calcio que tienen hiperuricosuria de moderada a intensa y en los que fallan las modificaciones dietéticas.
- *Piridoxina* (vitamina B6): se utiliza en la hiperoxaluria primaria.

1.6.2 Fisiopatogenia y tratamiento de los cálculos de ácido úrico

La litiasis urinaria por ácido úrico constituye aproximadamente el 10% de los cálculos en Estados Unidos. Este tipo de litiasis presenta una gran diversidad geográfica, siendo más frecuente en Oriente Medio. En estudios de cohortes se ha demostrado aumento de prevalencia de litiasis de ácido úrico en pacientes con diabetes tipo 2 (aproximadamente un 20%). En otros estudios se vio que en los diabéticos el 35,7% de los cálculos son de ácido úrico, frente al 11,3% en los no diabéticos. Algo similar ocurre con la obesidad (en los obesos el 63% de los cálculos son de ácido úrico). El mecanismo etiopatogénico relacionado es la resistencia a la insulina y la eliminación en orina de una carga alta de ácidos no titulables.

La producción de ácido úrico en el organismo resulta de la degradación hepática de las purinas que derivan exógenamente de la dieta y de la biosíntesis de novo endógena. Esta ruta metabólica incluye el reciclado de guanina e hipoxantina. Estas bases son convertidas a xantina y luego a ácido úrico vía xantina oxidasa. La mayoría de mamíferos metabolizan el ácido úrico a alantoína por la enzima uricasa, resultando una molécula más soluble en orina. Los seres humanos carecen de esta enzima y no pueden convertir el ácido úrico a alantoína, teniendo mayor riesgo de precipitación en orina. Aproximadamente un tercio de la eliminación del ácido úrico es intestinal y el resto renal. El transporte renal de ácido úrico es un proceso complejo que tiene lugar en el túbulo proximal. Clásicamente se considera que el 90% del ácido úrico filtrado es reabsorbido produciéndose una excreción fraccional final del 10%. Se han identificado varios transportadores de ácido úrico en las células del túbulo proximal que regulan los niveles de ácido úrico en sangre, son el URAT1, OAT1 y 3, la proteína 4 o el canal de uratos.

El determinante principal de la cristalización del ácido úrico en orina es el pH urinario. El ácido úrico es un ácido orgánico débil con una constante de ionización de 5,5. La constante de ionización de cualquier sustancia depende del pH. En un medio ácido la orina se vuelve sobresaturada de ácido úrico no dissociado que no sólo precipita en forma de cristales de ácido

úrico sino que también favorece la formación de cristales de oxalato cálcico por nucleación heterogénea.

Los tres factores principales que contribuyen a la formación de litiasis de ácido úrico son la diuresis baja, el aumento de ácido úrico en orina y el pH urinario ácido. La evaluación de un formador de litiasis de ácido úrico debe incluir la comprobación de estos tres factores que debe orientar al tratamiento posterior.

- Una diuresis baja es fisiopatológica en el desarrollo de todos los cálculos renales al aumentar la saturación relativa de los constituyentes formadores de cálculos, aunque clásicamente es insuficiente para ser responsable por sí sola de la formación de la litiasis de ácido úrico. Las situaciones que favorecen una diuresis baja son la falta de ingesta de líquidos, sudoración excesiva (calor, ejercicio, etc.) o diarreas crónicas (enfermedad inflamatoria intestinal, resecciones intestinales).
- El segundo factor es la Hiperuricosuria. Varios factores ambientales y genéticos pueden aumentar la excreción urinaria de ácido úrico, la causa más frecuente es la ingesta elevada de purinas en la dieta, pero también la gota, las enfermedades mielo y linfoproliferativas, el tratamiento con quimioterapia, las hemoglobinopatías, el consumo de fármacos uricosúricos (probenecid, salicilatos, losartán o contrastes iodados) y también se ha descrito la mutación del gen del transportador de ácido úrico en el túbulo proximal renal. Otras causas son las enfermedades genéticas como el déficit de hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa o la hiperactividad de la enzima fosforribosil pirofosfato sintasa.
- Un pH urinario indebidamente ácido es el factor preponderante de la formación de litiasis. Se ha observado que comparten características de síndrome metabólico, incluyendo la obesidad, dislipemia e intolerancia a la glucosa, todos ellos relacionados con la resistencia a la insulina. Pacientes obesos o con diabetes tipo 2 tienen una proporción más elevada de litiasis de ácido úrico que los pacientes delgados o no diabéticos. La explicación fisiopatológica es que la resistencia a la insulina contribuiría a la aparición de una orina ácida es que, en circunstancias normales la insulina promueve la amoniogénesis renal estimulando en el túbulo renal el intercambiador de sodio-hidrogeno y la formación de amonio, en ausencia de amortiguación mediante el amonio (como ocurre en la resistencia a la insulina), para mantener el equilibrio ácido-base en orina aumentan los ácidos titulables en orina y disminuye el citrato urinario convirtiéndose la orina más ácida.

La evaluación de la nefrolitiasis por ácido úrico se centra en una exhaustiva anamnesis y una exploración física completa, así como una revisión de la dieta y de los medicamentos que toma el paciente. El análisis de los cálculos mostrará el contenido completo o parcial de ácido úrico. Las características radiográficas y metabólicas pueden facilitar el diagnóstico. Este tipo de litiasis es radiotransparente al ser evaluada en radiografía, y en el TC (tomografía computarizada)

muestran un valor de unidades Hounsfield bajo (usualmente menor de 400 UH). En el análisis urinario se puede observar un pH bajo (ácido), una diuresis escasa, una hiperuricosuria e hipocitraturia (Cameron 2007). El diagnóstico diferencial debe incluir a los cálculos de calcio, a los cálculos hiperuricosúricos de calcio y a los cálculos mixtos de ácido úrico-oxalato. Se ha demostrado que la hiperuricemia es un factor de riesgo de los cálculos de ácido úrico y de los de calcio. No obstante, la nefrolitiasis de calcio se asocia con más frecuencia con la hiperuricosuria que con la nefrolitiasis de ácido úrico.

El tratamiento de la litiasis úrica se basa en tres puntos: modificar el estilo de vida, administrar alcalinizantes de la orina, y en ocasiones fármacos para disminuir el ácido úrico endógeno.

- **Modificación del estilo de vida:**
 - Aumento de la ingesta de líquidos para conseguir una diuresis de unos 2 litros.
 - Reducción del consumo de proteínas animales (0,8 g/kg/día).
- **Fármacos:**
 - Alopurinol: Se recomienda iniciar un tratamiento con fármacos (Alopurinol 100- 300 mg/día) en pacientes con hiperuricemia y/o hiperuricosuria y como medida profiláctica en tratamientos con quimioterapia.
 - Febuxostat: Tanto el alopurinol como el febuxostat son inhibidores de la enzima xantina oxidasa, responsable de la conversión de xantina a ácido úrico. El segundo, que ha sido recientemente comercializado, parece que es más eficaz en la reducción de los niveles séricos de ácido úrico pero todavía no existen estudios que demuestren su eficacia en el tratamiento de la litiasis de ácido úrico. Su ventaja frente al alopurinol es que al ser metabolizado por el hígado puede utilizarse en la insuficiencia renal.
 - La rasburicasa es una uricasa recombinante que convierte el ácido úrico en alantoína. Su uso está limitado a procesos oncológicos con un elevado metabolismo de uratos.
- **Tratamiento con álcalis**
 - De todos los alcalinizantes urinarios es preferible el citrato potásico porque también disminuye el calcio urinario con lo que disminuye el riesgo de formación de cálculos de oxalato cálcico. El citrato sódico y el bicarbonato sódico son una alternativa válida si la función renal está alterada, pero con mayor riesgo de formación de cristales de oxalato cálcico por nucleación heterogénea porque el urato monosódico es menos soluble que el urato monopotásico. El objetivo es lograr un pH urinario por encima de 6,1, pero por debajo de 7 (para evitar la formación de cálculos de fosfato cálcico).
 - Pueden utilizarse inhibidores de la anhidrasa carbónica (topiramato y acetazolamida) en pacientes que no toleren el citrato potásico, pero hay que tener en cuenta que

aumenta el riesgo de acidosis metabólica, disminuiría el citrato urinario y favorecería la litiasis de fosfato cálcico.

- Y por último en paciente con intolerancia a los fármacos pueden utilizarse el tratamiento con zumos de naranja o de pomelo que proporcionan una carga alcalina pero con cuidado porque aumentan la excreción urinaria de calcio y oxalato.

1.6.3 Fisiopatogenia y tratamiento de los cálculos de cistina

La cistinuria es una enfermedad monogénica autosómica recesiva, en la cual existe un defecto de transporte de los aminoácidos dibásicos cistina, ornitina, lisina y arginina. Ello conlleva a una disminución de la absorción de dichos aminoácidos en el intestino y en el túbulo renal proximal, ocasionando una sobresaturación de cistina en la orina. La prevalencia global de la enfermedad es de uno de cada 7000 neonatos y la edad de comienzo oscila entre los 2 y los 40 años (media 12 años) (Rogers 2007). El 5,8% de los pacientes con cistinuria presentan insuficiencia renal.

Hasta un 75% de los pacientes con cistinuria presentan cálculos bilaterales. Los cristales tienen una morfología hexagonal característica que facilita el diagnóstico. La prueba del cianuro-nitroprusiato es útil para el cribado de pacientes homocigóticos. El diagnóstico se confirma mediante la determinación de la excreción urinaria de cistina, que en condiciones normales no debe exceder los 100 micromoles por gramo de creatinina y por día. Los pacientes que excretan más de 300-400 mg por día son considerados homocigotos. Existen dos determinaciones: la cualitativa, que es el test de Brand (identifica pacientes con más de 75 micromoles en la orina y la cuantitativa que permite detectar la cantidad exacta de cistina).

El tratamiento de este tipo de cálculos se centra en (Rogers 2007):

- Aumento de la ingesta de líquidos (resultan especialmente beneficiosos el agua rica en bicarbonato y los zumos cítricos).
- Restricción moderada de la ingesta de proteínas animales.
- Restricción de la ingesta de sodio a un máximo de 100 mEq por día.
- La manipulación del pH urinario no es especialmente útil ya que la solubilidad de la cistina no se incrementa de forma significativa hasta alcanzar cifras de pH superiores a 7,5. Por ello, y debido al riesgo de formación de cálculos de fosfato cálcico cuando el pH alcanza esas elevadas cifras, se recomienda mantener el pH entre 6,5 y 7. Para ello se administra citrato potásico 10-20 mEq dos veces al día. El bicarbonato sódico o el citrato sódico pueden ser alternativas al citrato potásico.
- Fármacos que favorecen una reacción de intercambio de disulfuro con cistina. La D-penicilamina fue el primero de estos fármacos, y se suele complementar con piridoxina.

Aunque actualmente no se considera el tratamiento de primera línea (entre otras cosas por los efectos secundarios) puede continuarse en aquellos pacientes que ya lo están tomando y que lo toleran bien. La tiopromina (alfamercaptopropionilglicina) tiene un efecto similar con menos toxicidad. Aquellos pacientes que no toleran ninguno de los dos mencionados anteriormente se pueden tratar con captopril, ya que forma un complejo con la cisteína más soluble (en estos casos se deberá vigilar la hiperpotasemia).

En muchos casos el tratamiento que precisan estos pacientes es invasivo, con extracción activa de la litiasis. No se ha podido demostrar que el tipo de intervención influya sobre la recurrencia. Los cálculos de cistina son, en general, poco susceptibles de ser tratados con LEOC ya que la cistina produce una interfase acústica débil y se atenúa el impacto de las ondas de choque. La LEOC no debería utilizarse en pacientes con cálculos mayores de 1,5 cm. En aquellos cálculos renales de gran tamaño (>2 cm) el tratamiento indicado es la nefrolitotomía percutánea (NLP), obteniendo resultados similares a los conseguidos en otro tipo de cálculos tratados con este procedimiento. La cirugía abierta ha quedado relegada hoy en día a cálculos complejos y grandes.

Estos pacientes tienen gran riesgo de recurrencia, de atrofia renal e hidronefrosis por lo que el seguimiento debe ser especialmente exhaustivo. Se recomienda realizar un seguimiento semestral en pacientes con actividad litiasica inactiva o mínimamente activa, o trimestral en aquellos formadores de cálculos acelerada (Rogers 2007).

1.6.4 Fisiopatogenia y tratamiento de los cálculos Coraliformes infecciosos

La litiasis coraliforme es aquella que ocupa totalmente la pelvis renal, extendiéndose hacia los cálices renales. La mayor parte de estas litiasis están compuestas por fosfato amonicomagnésico (estruvita) puro o por una mezcla de estruvita y apatita carbonato cálcico. Debido a su relación con los microorganismos degradadores de la urea, se les conoce también como litiasis infectivas (Healy 2007).

Los principales factores de riesgo para la litiasis infectiva son la obstrucción urinaria, la derivación urinaria, la presencia de sonda permanente, las infecciones urinarias de repetición y la disfunción urinaria neurógena.

Los cálculos de estruvita puros son frecuentes en mujeres con infección urinaria y cifras de calcio normal, así como en pacientes con una derivación urinaria o una vejiga neurógena. Los cálculos mixtos de estruvita y carbonato cálcico apatita son los que aparecen en algunas mujeres y en la mayoría de hombres, ya que sobre una litiasis de calcio-oxalato (favorecida a su vez por una hipercalcemia) se desarrolla una sobreinfección y un depósito de estruvita (Healy 2007).

Sólo cuando aumenta la producción de amoníaco y el pH urinario está incrementado se reduce la solubilidad del fosfato, formándose cálculos de estruvita. Esta situación se observa en presencia de bacterias productoras de ureasa. Las principales bacterias productoras de ureasa son: *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus*. Estas bacterias poseen una ureasa que desdobra la urea presente en la orina en amoníaco más dióxido de carbono. El amoníaco se hidroliza formando iones amonio y bicarbonato. Tras unirse a los cationes disponibles se forma carbonato de apatita y fosfato amonicomagnésico (Healy 2007). Cuando el pH urinario sobrepasa un valor de 6,8 el carbonato de apatita comienza a cristalizar. Si la cifra alcanza valores superiores a 7,2 la estruvita también empieza a cristalizar. A este mecanismo se le suma el metabolismo por parte de las bacterias del citrato, descendiendo sus niveles y, por tanto, perdiendo su efecto protector (el citrato forma complejos con el calcio y el magnesio).

Generalmente alrededor de las bacterias se va formando “polvo de estruvita-apatita”, facilitando el crecimiento de cristales. Los cristales de apatita crecen dentro y alrededor de las bacterias. Estas bacterias encerradas dentro de los cristales facilitan las infecciones recurrentes y hacen que sea difícil su erradicación sólo con tratamiento antibiótico. Por otra parte, la intensa inflamación provoca un aumento de la secreción de moco, que actúa como matriz para la agregación de cristales. Además, el amoníaco daña la capa de glucosaminglicanos, aumentando la adherencia bacteriana al epitelio transicional.

En el análisis de orina de estos pacientes se suele encontrar un pH alcalino (>7) y cristales de fosfato amonicomagnésico.

Las litiasis coraliformes no tratadas dañan progresivamente el riñón y pueden derivar en una nefropatía terminal y en sepsis urinaria, con el subsecuente riesgo de mortalidad. Por este motivo, una litiasis coraliforme de nuevo diagnóstico debe ser tratada (nivel de evidencia 1B) (Türk 2016a). La base del tratamiento de estas litiasis es el tratamiento quirúrgico y los antibióticos. Se debe eliminar por completo el cálculo, ya que de lo contrario no se rompe el círculo etiopatogénico cálculo/infección. Las alternativas terapéuticas son: NLP aislada o en combinación con ureteroscopia flexible (ECIRS, Endoscopic Combined Intra-Renal Surgery), LEOC en coraliformes tipo I o como técnica de rescate en casos con residuales tras tratamiento quirúrgico y cirugía abierta en casos muy seleccionados (coraliformes tipo IV). Las tasas de éxito son mayores en los procedimientos más agresivos (50% en LEOC, 75-80% en técnicas quirúrgicas).

Prevención de la litiasis infectiva

Una vez que el cálculo coraliforme ha sido correctamente eliminado, se deben realizar una serie de medidas preventivas para evitar la recidiva litiásica: esterilización de la orina,

acidificación de la orina, inhibición de la producción de amoníaco y modificación dietética. El objetivo es que quede libre de litiasis y con urinocultivo negativo.

- **Modificación dietética:** el objetivo de esta dieta es reducir el fosfato, magnesio y amoníaco en orina. La única recomendación en este aspecto es evitar los alimentos y complejos vitamínicos ricos en fósforo y magnesio. No se recomienda actualmente la pauta descrita por Shorr (dieta pobre en fósforo y calcio, asociando estrógenos y un gel de hidróxido de aluminio oral) debido a los graves efectos secundarios.
- **Acidificación urinaria:** la cristalización de los cálculos de estruvita se produce con un pH superior a 7,2. El objetivo del tratamiento es conseguir un pH inferior a 6,5. Se recomienda utilizar L-metionina por vía oral.
- **Inhibición de la ureasa:** el ácido acetohidroxámico (AHA) evita que haya sobresaturación de los precursores de la estruvita. Su mecanismo de acción es doble: inhibición de la ureasa de forma irreversible y actuación de forma sinérgica con algunos antibióticos. Se ha demostrado que reduce la alcalinización de la orina y los niveles de amoníaco. Aunque puede impedir que los cálculos ya formados sigan creciendo, no elimina las litiasis ya formadas. La pauta de administración es de 125 o 250 mg cada 8h de forma indefinida. Está contraindicado en el embarazo, insuficiencia renal (creatinina sérica superior a 2,5 mg/dl) y hepática. Tiene efectos secundarios neurológicos, hematológicos y dermatológicos, por lo que muchos pacientes abandonan el tratamiento.
- **Antibióticos:** su uso en combinación con la erradicación quirúrgica completa de los cálculos es fundamental, ya que la persistencia de la bacteriuria puede facilitar la recurrencia litiásica. Cabe destacar que la eficacia de los antibióticos se reduce si persisten fragmentos del cálculo. Se recomienda el empleo de Penicilinas o Cefalosporinas (para hacer frente a *Proteus*) o de Tetraciclinas o Quinolonas (frente a *Pseudomonas* y *Ureaplasma*).

1.7 Modalidades de tratamiento de la litiasis renoureteral

1.7.1 Indicaciones de tratamiento activo en la litiasis urinaria

Se definieron las indicaciones de tratamiento activo de las litiasis renales y ureterales tomando como referencia la última versión de las guías europeas de urología (Türk 2016a):

1. Indicación de tratamiento activo de las litiasis renales:
 - a. Crecimiento de la litiasis.
 - b. Litiasis obstructiva.

- c. Litiasis con infección asociada.
 - d. Litiasis sintomática.
 - e. Litiasis de más de 15 mm.
 - f. Litiasis de menos de 15 mm en las cuales la observación no se contempla como tratamiento.
 - g. Preferencia de tratamiento del paciente.
 - h. Existencia de comorbilidad.
 - i. Condicionantes profesionales especiales del paciente (por ejemplo pilotos).
2. Indicación de tratamiento activo de las litiasis ureterales:
- a. Litiasis con características desfavorables para una expulsión espontánea.
 - b. Dolor persistente pese a una correcta medicación analgésica.
 - c. Obstrucción persistente.
 - d. Insuficiencia renal.

1.7.2 Observación

En numerosos casos de litiasis urinaria no se necesita un tratamiento activo, bien porque la litiasis pueda ser expulsada sin una intervención externa, o bien por tratarse de litiasis sin repercusión clínica (por su tamaño y localización).

1.7.3 Tratamiento expulsivo

El tratamiento expulsivo se basa en el empleo de alfabloqueantes o calcioantagonistas para facilitar la expulsión de la litiasis. Se ha postulado que es un tratamiento útil sobre todo en los cálculos de uréter distal.

Las dos revisiones de mayor peso que constituyeron los pilares de este tratamiento fueron la publicada en 2009 (que incluyó estudios anteriores a 2008) (Seitz 2009) y la de 2014 (que incluyó estudios previos a 2012) (Campschroer 2014). Ambas concluyeron que en el tratamiento de la litiasis ureteral existía un beneficio clínico con la administración de alfabloqueantes o calcioantagonistas. Estos trabajos, no obstante, no están exentos de sesgos, y en 2018 se publicó una actualización de la revisión sistemática de 2012 (Campschroer 2018). En dicho trabajo la mejoría en la expulsión de cálculos continuaba siendo escasa, con un riesgo relativo de expulsión de la litiasis de 1,45 (IC95 1,36-1,55). En contra de estos resultados, el trabajo de Pickard, de mayor rigor metodológico, no encontró beneficio en el uso de la terapia expulsiva (Pickard 2015).

1.7.4 Litotricia extracorpórea por ondas de choque

El mecanismo de fragmentación de la litiasis es mediante la fractura dinámica producida por ondas de estrés en forma de nucleación, crecimiento y coalescencia de microrroturas preexistentes en el cálculo, así como de la erosión por cavitación causada por el colapso de las burbujas cerca de la superficie del cálculo (Weizer 2007). Las ondas de choque son un tipo de onda sonora que se caracterizan por un pico de presión positiva de escasa duración seguido por una onda de presión negativa. Se generan extracorpóreamente y pasan a través del cuerpo hasta el cálculo. El cambio de densidad y de impedancia acústica al pasar del agua al cálculo lo fragmentan. Existen dos tipos de energía para generar las ondas de choque: fuentes puntuales y fuentes extendidas. Disponemos de generadores electrohidráulicos, piezoeléctricos y electromagnéticos. Actualmente se emplea un cojín de agua como medio de acoplamiento. La localización de los cálculos se realiza mediante radioscopia o ecografía. La LEOC se puede realizar con anestesia general o sedación.

La LEOC está contraindicada en los siguientes casos:

- Diátesis hemorrágica.
- Infección urinaria activa.
- Exceso de peso que supere el límite de la estructura.
- Embarazo.

A pesar de que la LEOC es segura, no está exenta de complicaciones renales. Un estudio con 630 pacientes tratados en 1985 con el litotriptor HM3 demostró un aumento del riesgo de hipertensión (OR 1,47 IC95 1,03-2,1 ; $p=0,034$) y de diabetes mellitus (OR 3,75 IC95 1,56-9,02; $p=0,003$). Como mecanismo de acción se postula la lesión por cavitación de los pequeños vasos, la vasoconstricción y la lesión renal producida por radicales libres.

En lo que respecta a las complicaciones, la LEOC se ha convertido en la primera opción de tratamiento de la mayoría de las litiasis renales debido a que presenta una menor convalecencia y morbilidad que la URS y la NLP. El dolor postoperatorio es la complicación más frecuente (2-4%), seguida de infección o sepsis urinaria (1-2%) (Tan 2002). El hematoma subcapsular es inferior al 1% de los hematomas sintomáticos. En un plazo de 2 años se suele resolver el hematoma sin repercusión sobre la tensión arterial o la función renal. La calle litiásica es una de las posibles complicaciones tras la LEOC, y consiste en la formación de una columna de cálculos dentro del uréter, obstruyéndolo parcial o completamente. La colocación de un catéter ureteral antes de la sesión de LEOC puede reducir la incidencia de calle litiásica pero no puede evitar que se produzca. Su incidencia es 3-6% y el principal factor de riesgo para su desarrollo es el tamaño del cálculo (sobre todo los cálculos mayores de 2cm, que tienen 3,7 veces más riesgo). La tamsulosina puede reducir el dolor de la calle litiásica, pero no reduce su incidencia ni el tiempo

hasta su resolución. Las complicaciones tras la LEOC empleada para las litiasis ureterales son poco frecuentes. La complicación más frecuente (4%) es la obstrucción ureteral, ya sea por un fragmento litiásico o por edema.

La eficacia de la LEOC (tasa de resolución de cálculos) es similar en cálculos de uréter distal y proximal (77-89% y 70-82% respectivamente) (Wolf 2007). Existen estudios analizando la influencia de la TC y los valores de atenuación, como predictor del éxito de la LEOC. No obstante la mayoría son estudios de litiasis renal, habiendo pocos estudios de litiasis ureteral. Gupta publicó que con una densidad inferior a 750 UH medida en TC la tasa sin cálculos era de 88%, mientras que en los mayores de 750 UH era de 65% (Gupta 2005).

1.7.5 Ureterorrenoscopia

La Ureterorrenoscopia (URS) fue desarrollada en la década de 1970 para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del uréter distal. Desde entonces se han producido grandes avances tecnológicos que la han convertido en un procedimiento mínimamente invasivo para el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías de todo el tracto urinario superior (Beiko 2007). Consiste en el acceso al tracto urinario superior (uréter, pelvis renal y cálices renales) mediante un instrumento de pequeño calibre, que posee una fuente de luz fría, un sistema de irrigación continua y un sistema óptico de imagen. Los ureteroscopios poseen además uno o varios canales de trabajo a través de los cuales se pueden introducir diferentes instrumentos: guías, catéteres, pinzas para tomar biopsias, cestillas para extraer litiasis o fibras de láser. Existen ureteroscopios semirrígidos y flexibles, de diferentes calibres y diferentes características. La gran deflexión que se ha desarrollado en los ureteroscopios de última generación permite al urólogo acceder a prácticamente cualquier zona del sistema colector intrarrenal. Como fuente de energía para la fragmentación de las litiasis en la ureteroscopia, el láser de Ho:YAG ha demostrado ser el más eficaz.

Respecto a las complicaciones, la tasa global de complicaciones es del 7%, al igual que en la LEOC. Se han reducido las complicaciones mayores al 1%. La obstrucción ureteral aguda es poco frecuente (<1%). A diferencia de la LEOC, tras la URS existe riesgo de lesión directa ureteral (2%) o de estenosis (1%).

1.7.6 Quimiolisis

Las litiasis de ácido úrico pueden ser tratadas y disueltas mediante quimiolisis oral. Ésta se basa en la alcalinización urinaria mediante citrato potásico o bicarbonato sódico (Türk 2016b;

Türk 2016a). El pH óptimo que se debe buscar para conseguir la disolución de la litiasis es 7.0-7.2. En el caso de las litiasis ureterales, la asociación de tamsulosina resulta muy eficaz.

1.7.7 Nefrolitotomía percutánea

La nefrolitotomía percutánea (NLP) es una técnica quirúrgica mediante la cual se accede al tracto urinario superior a través de un abordaje percutáneo. Tras la descripción de la técnica para abordar el riñón de forma percutánea 1955, en 1976 se publicó la primera extracción de litiasis renal de forma percutánea. Posteriormente se completó el desarrollo de la dilatación del tracto urinario superior y se hizo posible el acceso con nefroscopios rígidos y flexibles, de modo que la manipulación renal experimentó un considerable crecimiento. Tanto es así que actualmente la NLP ha sustituido casi por completo a la cirugía abierta para tratar las litiasis renales de gran tamaño. En Estados Unidos entre 1988 y 2002 el empleo de la NLP se incrementó de 1,2 a 2,5 por 100.000 habitantes, mientras que la cirugía abierta se redujo de un total de 1980 casos en 1992 a 332 casos en 1998 (Deane 2007).

Dado que la NLP implica la creación artificial de una vía de acceso al riñón, no está exenta de complicaciones. Por ello se debe indicar su uso correctamente, ya que disponemos de otras técnicas como la LEOC o la URS menos agresivas, que precisan menos días de ingreso y menos riesgo de complicaciones. A la hora de indicar una NLP se recomienda tener en cuenta los siguientes factores:

En la NLP es preciso, una vez puncionado el riñón para acceder y habiendo colocado una guía de seguridad, dilatar el trayecto. Esto se puede hacer mediante dilatadores flexibles mecánicos seriados (como los dilatadores de Amplatz o de Alken) o con un dilatador de balón de alta presión. Tras esta dilatación se coloca una vaina de nefrostomía.

En la NLP, las fuentes de energía más utilizadas son el láser de holmio e itrio-aluminio-garnet (holmio:YAG), el litotriptor ultrasónico, el litotriptor neumático y el combinado ultrasónico-neumático.

Las contraindicaciones de la NLP son:

- Contraindicaciones absolutas:
 - Diátesis hemorrágica no corregida.
 - Quiste hidatídico.
- Contraindicaciones relativas:
 - Infección urinaria.
 - Enfermedad concomitante que implica la anestesia adecuada.
 - Hábito corporal.

La NLP tiene, comparada con la URS y LEOC, la tasa mayor de complicaciones mayores, teniendo una convalecencia más prolongada. Se han descrito entre 4-8% de tasa global de complicaciones mayores con la NLP (Wen 2007). Actualmente la tasa de transfusión se sitúa entre 2-23%, y las lesiones vasculares que requieren de intervencionismo 2-3%. Aunque rara, la lesión de órganos más frecuente es la de colon. La complicación médica más frecuente es la fiebre postoperatoria, presente entre 23-25% de los casos. Entre el 1-2% desarrollan una sepsis urinaria.

1.7.8 Cirugía clásica

La cirugía “clásica” ha quedado hoy en día relegada a un papel muy puntual, gracias al desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva (sobre todo de la URS y la NLP). En este grupo de tratamiento, se incluyen, entre otras, la nefrotomía radial y la nefrolitotomía anatómica.

En el caso de las litiasis coraliformes (probablemente las litiasis que suponen un reto mayor para el urólogo) se recomienda el tratamiento con NLP (sola o en combinación con la ureteroscopia flexible). Sin embargo en caso de que no se puedan realizar múltiples accesos al riñón o del fracaso de los tratamientos endourológicos, se puede plantear el tratamiento con cirugía abierta o laparoscópica (Giedelman 2012; Skolarikos 2010; Wang 2013).

En casos seleccionados de litiasis de gran tamaño de uréter proximal, como alternativa a la LEOC o URS, se ha descrito el abordaje laparoscópico (Kumar 2015; Torricelli 2016).

1.8 Manejo de los cálculos renales según la evidencia científica

El tratamiento de los cálculos localizados en el riñón (pelvis renal o grupos caliciales) incluye un arsenal terapéutico considerable. Tanto la LEOC, como la URS o la NLP son opciones adecuadas, en función del paciente y del tipo de litiasis. Incluso hoy en día sigue estando indicada, en ocasiones seleccionadas, la cirugía abierta.

Las recomendaciones de tratamiento en las litiasis renales por parte de las guías europeas y americanas son las siguientes (Türk 2016a):

1. En los cálculos renales de cálices superior y medio y de pelvis renal, las litiasis de más de 2 cm deben tratarse con NLP (la RIRS o LEOC constituyen la segunda opción). En las litiasis de < 1cm se recomienda como primera opción LEOC o RIRS y como segunda NLP.
2. Las litiasis de 1-2 cm se contempla como válido cualquier de los tres tratamientos. Podrían tratarse con URS (o incluso NLP) en caso de presentar características desfavorables (>1000

UH, distancia piel-cálculo > 10cm, cálculos de cistina); en el resto de casos la LEOC sería una buena opción.

3. En litiasis de cáliz inferior de <1cm se recomienda como primera opción LEOC o RIRS y como segunda opción NLP.
4. En litiasis de cáliz inferior de 1-2cm la recomendación depende de si existen o no factores desfavorables para LEOC. En caso afirmativo la primera opción sería un tratamiento endourológico (incluyendo RIRS y NLP) y la segunda LEOC, mientras que en caso negativo el tratamiento es indistinto entre LEOC o endourología.
5. En las litiasis de cáliz inferior de > 2cm se recomienda la NLP como primera opción, y el RIRS o LEOC como segunda opción.

1.9 Manejo de los cálculos ureterales según la evidencia científica

El tamaño de la litiasis es el principal factor determinante de la expulsión espontánea de los cálculos ureterales. Existe una relación lineal entre el tamaño de la litiasis y la probabilidad de expulsión espontánea; para litiasis de 1, 4, 7 y 10 mm se publicaron tasas de paso del 87, 72, 47 y 27% (Coll 2002).

Las recomendaciones de tratamiento para las litiasis ureterales son las siguientes:

1. En los cálculos ureterales < 10 mm se recomienda observación (en los más pequeños) o tratamiento expulsivo. En aquellos casos de fracaso del tratamiento expulsivo se recomienda la URS o LEOC en función de la localización (URS para el uréter distal y LEOC en el proximal) (Wolf 2007).
2. Para los cálculos de 10-20 mm se recomienda URS o LEOC en la mayoría de los casos, siendo preferible la URS en igualdad de condiciones.
3. Cuando los cálculos son mayores de 20 mm se recomienda URS. Cuando se considera improbable el éxito con la URS, la ureterolitotomía laparoscópica debe plantearse (tasa de éxito de 96%).

1.10 Economía de la litiasis

El incremento de la prevalencia de la litiasis (Stamatelou 2003) junto con el desarrollo tecnológico de los últimos años han incrementado considerablemente el coste del tratamiento de la litiasis urinaria. Así, en 1984 la carga económica aproximada en este campo en los Estados

Unidos de América fue de 898 millones de dólares, en el año 2000 fue de 2100 millones de dólares y en 2014 ascendió a 5,3 billones de dólares (Ghani 2014; Lotan 2007). Esto convierte a la litiasis urinaria en una de las patologías urológicas de mayor impacto económico, habiéndose publicado estimaciones de una carga económica estimada de 1,24 billones de dólares por año en 2030 (Antonelli 2014).

Los costes se pueden dividir en costes directos del tratamiento, costes indirectos, y costes de eventuales retratamientos que puedan ser necesarios.

A la hora de decidir qué tratamiento se indica a cada paciente, se debe tener en cuenta principalmente la tasa de resolución del episodio (la posibilidad de dejarlo limpio de litiasis), pero esto no siempre guarda una relación lineal con el impacto económico de dichos tratamientos. El tratamiento con NLP puede resultar más eficaz que la LEOC en términos de eliminar la litiasis con menos procedimientos (hasta un 26%), pero se publicó en Canadá un coste directo mucho mayor (de 4087 dólares frente a 2746 dólares) (Jewett 1995). La URS, en comparación con la LEOC, supone unos 2000 dólares menos por procedimiento comparada con la LEOC, en las litiasis ureterales (Matlaga 2012). En general la LEOC supone un mayor impacto económico que la URS en Turquía, Japón y parte de Europa, principalmente por la elevada inversión inicial y el mantenimiento de la máquina (Trinchieri 2006).

En 2008 Bensalah et al analizaron el impacto económico de la vigilancia, la terapia expulsiva y la ureteroscopia en las litiasis ureterales de pequeño tamaño en los Estados Unidos y en 4 países europeos (Bensalah 2008), concluyendo que la terapia expulsivo es una opción coste-efectiva para las litiasis de uréter distal. Este trabajo, no obstante, recibió algunas críticas, pues la terapia expulsiva no ha demostrado claramente su utilidad en las litiasis ureterales de pequeño tamaño (Bensalah 2008).

Dauw estudió en 2014 los costes indirectos: el propio cólico supone en ocasiones una baja laboral, con la consecuente merma en la productividad (Dauw 2014). Estos gastos indirectos se incrementan en caso de precisar de tratamiento quirúrgico. En el caso de la terapia expulsiva, se publicó una menor pérdida laboral en comparación con el tratamiento endoscópico, no sólo por solicitar en menor proporción la baja laboral (solicitaron la baja laboral el 6% frente al 16,5%), sino por ser ésta más corta una vez solicitada (0,9 días frente a 1,8) (Dauw 2014).

El coste de las visitas a urgencias y por la hospitalización se ha incrementado. Ghani et al encontraron entre 2006 y 2009 un incremento de 3,8 billones de dólares a casi 5 billones de dólares (Ghani 2014). El incremento de la utilización de la tomografía computarizada podría explicar parte de este incremento. Sin embargo, gracias al desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva la estancia media hospitalaria se ha reducido considerablemente (entre 1980 y 1997 pasó de 7,8 días de media a 3,9) (Holman 2002).

Aproximadamente uno de cada 7 pacientes requieren reingreso o valoración médica en los primeros 30 días tras recibir un tratamiento para la litiasis urinaria, lo cual en Estados Unidos se estimó en 30000 dólares anuales (Raheem 2017). Los pacientes sometidos a URS requirieron menos reingresos o visitas hospitalarias que aquellos tratados con LEOC, a pesar de que los tratados con LEOC requirieron más procedimientos y con mayor gasto económico para quedar libres de litiasis (Scales 2014).

2. Hipótesis de trabajo y objetivos

2.1 Planteamiento del problema

La litiasis urinaria constituye una patología urológica que genera una gran demanda asistencial y que consume una gran cantidad de recursos sanitarios. A los pacientes les genera una considerable morbilidad y les repercute de un modo no desdeñable en su ámbito laboral. Existen muy pocos estudios epidemiológicos acerca de la incidencia y prevalencia de la litiasis urinaria, no sólo en nuestro país, sino también en el resto del mundo. Además, estos estudios son heterogéneos en cuanto al diseño, a los criterios de inclusión o al registro de los enfermos, lo que dificulta sobremanera su comparación y análisis. En algunos estudios se analiza la incidencia de litiasis en una población, tanto asintomática como sintomática. En otros la recogida de pacientes se basa en registros hospitalarios. No existen, sin embargo, datos epidemiológicos de la prevalencia o incidencia de la litiasis urinaria candidata a tratamiento. La carencia de estudios en este campo dificulta, por un lado, el conocimiento del consumo de recursos por parte de la litiasis urinaria, y por otro la gestión de dichos recursos por parte de las autoridades sanitarias.

Se desconoce, por tanto, el verdadero impacto de la litiasis urinaria en España, y concretamente de la litiasis candidata a un tratamiento activo. El conocimiento de estos datos permitiría una mejor planificación y gestión de los recursos sanitarios ajustados a la incidencia de esta enfermedad.

2.2 Hipótesis de trabajo

Hipótesis nula:

La incidencia estimada de litiasis urinaria renoureteral candidata a tratamiento activo en la Comunidad Valenciana no es superior a la publicada en otras regiones o países.

Hipótesis alternativa:

La incidencia estimada de litiasis urinaria renoureteral candidata a tratamiento activo en la Comunidad Valenciana es superior a la publicada en otras regiones o países.

2.3 Objetivos

Objetivo principal:

1. El objetivo principal del estudio es la estimación de la incidencia de la enfermedad litiásica renoureteral candidata a un tratamiento activo en la Comunidad Valenciana y su comparación con otros datos epidemiológicos a nivel nacional.

Objetivos secundarios:

2. Analizar las características de la población afecta de litiasis urinaria candidata a tratamiento activo en la Comunidad Valenciana.
3. Analizar las características de la litiasis urinaria en la Comunidad Valenciana (composición, localización, etc).
4. Analizar la distribución geográfica de la incidencia de litiasis urinaria en la Comunidad Valenciana así como de si existen patrones geográficos que indiquen una mayor prevalencia en alguna parte del territorio.
5. Analizar la adherencia de la indicación terapéutica a las principales guías de recomendación clínica en los centros especializados en el tratamiento de la litiasis urinaria en la Comunidad Valenciana.
6. Analizar la influencia de la disponibilidad de recursos tecnológicos para el tratamiento de la litiasis en la indicación terapéutica y sus desviaciones respecto a las guías de recomendación.

3. Material y métodos

3.1 Diseño del estudio

El trabajo de investigación realizado corresponde a un estudio epidemiológico multicéntrico, longitudinal y observacional, de base poblacional efectuado entre los años 2013 y 2014.

En una fase inicial, el estudio fue diseñado por el doctorando y los directores de la tesis contando con la colaboración y asesoramiento del Jefe del Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias del Centro de Investigación de Salud Pública de la Generalitat Valenciana en el año 2013 (Dr. Óscar Zurriaga Llorens). En una segunda fase, se invitó a una reunión informativa a aquellos centros con Unidades de Litiasis en activo que quisieran participar en el estudio. En esta reunión inicial se cerró el diseño del estudio y se confirmaron los centros que iban a participar. Posteriormente se realizaron dos reuniones más, coincidiendo con el Congreso de la Asociación de Urología de la Comunidad Valenciana (AUCV) del año 2013 y 2014 para informar de los progresos del trabajo.

Estimación del tamaño muestral y período de recogida de datos

Para la estimación del tamaño muestral se contó con el asesoramiento del Centro de Investigación de Salud Pública de la Generalitat Valenciana.

Con la intención de determinar si existía o no variabilidad estacional en la incidencia de litiasis, se analizó el registro de primeras visitas de litiasis del Hospital La Fe durante un período de 17 meses. La elección de la Unidad de Litotricia y Endourología del Hospital la Fe como centro de análisis fue debido a que se trataba de un centro representativo de la población de la Comunidad Valenciana, al cubrir en aquel momento una población de más de 1.100.000 habitantes, incluyendo 5 Departamentos de Salud y toda la población infantil de la Comunidad Valenciana en cuanto a litiasis se refiere. Se observó que el número de primeras visitas de litiasis era homogéneo a lo largo de los 17 meses, de lo que se infería la ausencia de variabilidad estacional en cuanto a incidencia de litiasis (Figura 1).

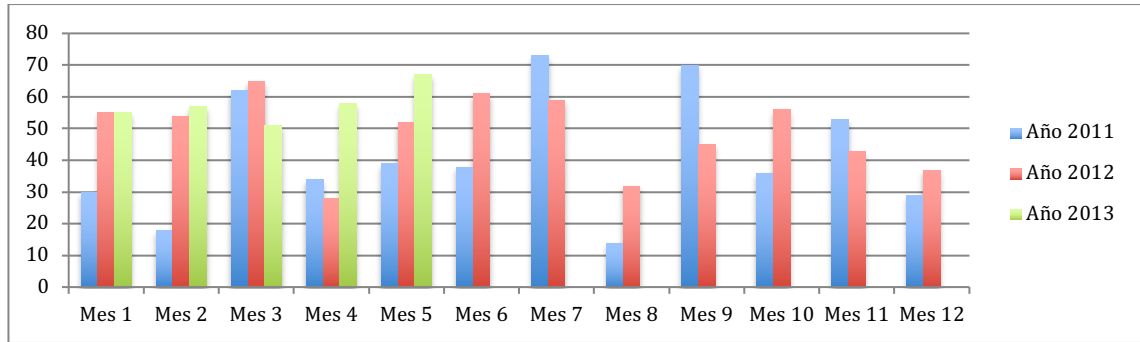


Figura 1. Registro de primeras visitas de litiasis de la Unidad de Litotricia y Endourología del Hospital la Fe (Enero 2011-Mayo 2013)

Un segundo análisis de los datos obtenidos durante los 17 meses evaluados permitió apreciar que la distribución de pacientes en periodos trimestrales era uniforme a lo largo del año (Figura 2). Se determinó, por tanto, que dado el gran volumen esperado de pacientes (al tratarse de un estudio multicéntrico), con un período de 3 meses de recogida de datos (3 meses indistintos del año) era suficiente para disponer de una muestra representativa de la población y posteriormente extrapolar los datos al total de la población/año.

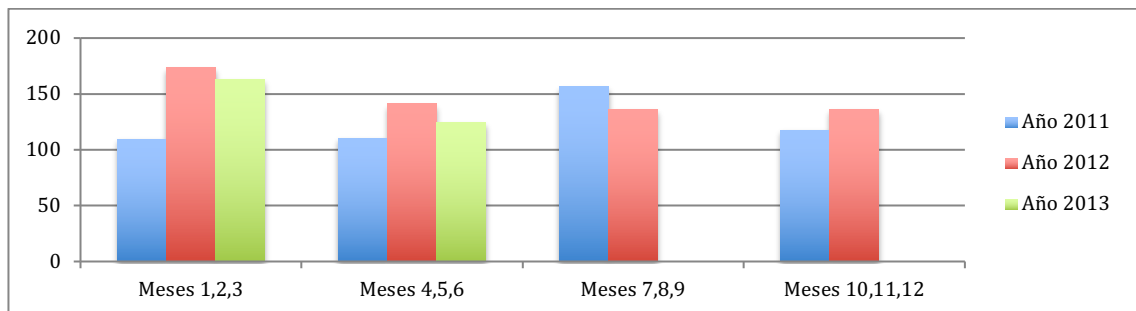


Figura 2. Registro de primeras visitas de litiasis de la Unidad de Litotricia y Endourología del Hospital la Fe (Enero 2011-Mayo 2013) agrupadas por trimestres

Por todo ello se estableció que, al no haber diferencias estacionales, se podía realizar la recogida de datos en cualquier época del año. Se escogió aquella franja temporal con menor período vacacional, para evitar la pérdida de registros y que estos tuvieran la mayor fiabilidad posible.

Se estableció un período de recogida de datos del 14 de abril al 14 de julio de 2014.

3.2 Centros participantes

En el estudio participaron 8 hospitales, que constituyen los centros que tratan de forma integral la patología litiásica en las provincias de Valencia y Alicante. Debido a su carácter de centros de referencia en el manejo de la litiasis, cada uno de estos centros recibía en el momento del estudio pacientes litiásicos de varios Departamentos de Salud, tal y como se refleja en la Tabla 1. La mayor parte de los hospitales participantes fueron hospitales públicos. No obstante se incluyó también uno de ámbito privado (el H. Virgen del Consuelo de Valencia), que trata gran parte de la litiasis urinaria en el ámbito privado de la ciudad de Valencia.

Se invitó al Servicio de Urología del Hospital Provincial de Castellón a participar en el estudio, dado que constituye el centro de referencia de dicha provincia. Este centro declinó la invitación, por lo que no se pudieron recoger datos directamente de esta provincia.

Tabla 1. Hospitales participantes y distribución de los Departamentos de Salud

Hospital	Departamentos de Salud asignados
H. Universitario y Politécnico La Fe de Valencia	Valencia Clínico Valencia Arnau-Lliria Sagunto Gandía Valencia La Fe
H. Universitario de La Ribera	La Ribera Xàtiva-Ontinyent Dénia Alcoy
H. Universitario Doctor Peset de Valencia	Requena Valencia Hospital General Valencia Dr. Peset
H. del Vinalopó	Elche Crevillent Torrevieja
H. General Universitario de Elche	Elche Elda Orihuela
H. de Manises	Manises
H. General Universitario de Alicante	La Vila Joiosa Alicante San Juan Alicante
H. Virgen del Consuelo	(hospital de ámbito privado)

Durante el periodo de tiempo descrito se recogieron 723 registros. Todos ellos aceptaron la participación en el estudio (firmaron el consentimiento informado) y gracias al diseño de la base de datos y a la colaboración de los diferentes hospitales participantes, todos estos registros fueron válidos para el análisis.

3.3 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión considerados en este estudio fueron:

1. Paciente mayor de 14 años con diagnóstico de novo de litiasis urinaria (mediante técnicas de imagen) y candidato a un tratamiento activo de la misma. Se consideró tratamiento activo de la litiasis urinaria a cualquier tipo de maniobra o actuación médica con la intención de tratar dicha patología. Quedaron incluidas no sólo el tratamiento quirúrgico (como la cirugía abierta, la ureteroscopia o la nefrolitotomía percutánea) y la litotricia extracorpórea, sino también la administración de tratamientos farmacológicos con la intención de deshacer la litiasis (quimiolisis) o de favorecer su expulsión (alfabloqueantes, antiinflamatorios o calcioantagonistas).
2. Paciente diagnosticado durante el período de inclusión del estudio.
3. El paciente debía cumplir con la condición de ser residente y poseer la tarjeta SIP en activo en la Comunidad Valenciana.

3.4 Criterios de exclusión

La presencia de cualquiera de los siguientes puntos fue motivo de exclusión del estudio:

1. Paciente con litiasis ya conocida y tratada.
2. Paciente que no entendiera el idioma y no permitiera comunicarse.
3. Paciente sin tarjeta SIP, que no permitiera obtener los datos de filiación.
4. Paciente que no aceptara entrar en el estudio.

No se consideró criterio de exclusión la historia personal de litiasis urinaria (siempre y cuando la litiasis observada en el momento del estudio no se hubiera tratado previamente).

3.5 Diseño de la base de datos y definición de las variables estudiadas

En primer lugar se diseñó la base de datos y la hoja de recogida de datos con las variables recogidas en la Figura 3.

1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

SIP		Nombre:		Comorbilidad (pueden varios)	Diabetes	
F.Nacimiento		Apellido 1:			Hiperuricemia	
Sexo		Apellido 2:			Hipertensión	
Centro origen:					Digestivo	
					Dislipemia	
Peso (kg)		Antecedentes familiares litiasis	SI	NO	Ingresos anuales (€):	<ul style="list-style-type: none"> No ingresos < 9.000 € 9.000-12.000€ 12.000-15.000€ 15.000-22.000€ 22.000-36.000€ 36.000-50.000€ 50.000-100.000€ >100.000€
Altura (cm)		Antecedentes personales litiasis	SI	NO		
Empleo	1. Funcionario 2. Cuenta ajena 3. Autónomo 4. Mixto 5. Jubilado	Actividad física	1. Nada 2. Ligera (1/sem) 3. Moderada (2/sem) 4. Alta (3/sem)			

2. VARIABLES LITIASIS

Lateralidad	Lado derecho	Localización (pueden varias)	Cáliz Sup	Composición: (marcar uno)	Infectiva		
	Lado izquierdo		Cáliz Med		Cálcica		
	Bilateral		Cáliz Inf		Úrica		
Tamaño	Diám.mayor (mm):	Pelvis renal			Cistina		
	Diám.menor (mm):	Uréter lumbar			Mixta		
	Superficie:	U. iliaco			Otros		
Unidades Hounsfield:		U. pelviano					
Distancia piel-cálculo (cm):							
Estudio metabólico realizado - Si - No	Hipercalcemia	SI	NO	Derivación previa	No	Cultivo	Positivo
	Hiperoxaluria	SI	NO		JJ		Negativo
	Cistinuria	SI	NO		Nefrostomía		Microorganismo:
	Hipocitraturia	SI	NO		Ambos		
	Hiperuricosuria	SI	NO				

3. VARIABLES TRATAMIENTO

Primera opción (marcar 1)	LEOC	URS	NLP	ECIRS	Qx clásica	Tto.Expulsivo	Quimiolisis
LEOC	Frecuencia disparo:	Nº ondas:	Anestesia	1.General	2.Sedación	3.Petidina	
URS	Tipo	1. Semirrígida	2. Flexible	Anestesia	1.General	2.Locorreg.	3.Analg/sedac
	Modalidad	1. Extracción	2. Fragmentación	Fuente fragment.	1. Laser	2. Lithoclast	
NLP	MiniPerc	Dilatación	Amplatz			Fragmentación	
	Combinado flexible		Balón				Lithoclast
	Combinado semirrígido		Ambos				Ultrasonido
	NLP Estándar					Litho+US	
		Punción	Escopia	Posición	Supino	Laser-H	
		Ecografía		Prono	Litho flex		
Tratamiento expulsivo	Alfabloqueantes		AINE		Calcioantagonistas		
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	

Figura 3. Hoja de recogida de datos

Las variables analizadas se clasificaron en tres categorías y fueron:

1. Datos epidemiológicos y demográficos.
2. Datos descriptivos sobre las características de la litiasis presentada.
3. Datos del tratamiento indicado.

1. Variables demográficas del paciente

- a. Datos de filiación: se recogieron el nombre, apellidos y el número de tarjeta sanitaria (SIP).
- b. Fecha de nacimiento y edad.
- c. Sexo del paciente: hombre o mujer.
- d. Centro médico de origen: el nombre del hospital participante que incluyó al enfermo en el estudio.
- e. Peso del paciente indicado en kilogramos (kg).
- f. Talla del paciente indicada en centímetros (cm).
- g. Para el análisis del sobrepeso y la obesidad se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC), a partir del peso y la talla del individuo. Para determinar los límites de las categorías se utilizaron las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (Consenso SEEDO 2007). Tanto la talla como el peso fueron declarados por la persona, y no proceden de medidas antropométricas exactas. El IMC se calculó según la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$. Se incluyó a las personas en una u otra categoría siguiendo el siguiente criterio:
 - i. Normopeso: IMC igual o superior a 20 e inferior a 25.
 - ii. Sobrepeso: IMC igual o superior a 25 e inferior a 30.
 - iii. Obeso: IMC igual o superior a 30 e inferior a 40.
 - iv. Obesidad mórbida: IMC igual o superior a 40.
- h. Comorbilidad del paciente: se recogió de forma activa la existencia o no de cada una de las siguientes patologías en cada enfermo (se incluyó una variable dicotómica con respuesta Sí/No en cada una de ellas):
 - i. Diabetes mellitus.
 - ii. Hiperuricemia.
 - iii. Hipertensión arterial.
 - iv. Patología del aparato digestivo: especialmente se recogió la enfermedad inflamatoria intestinal, las enfermedades malabsortivas o el antecedente de resección intestinal.
 - v. Dislipemia.
- i. Antecedentes familiares de litiasis urinaria: se recogió la existencia o no de antecedentes de litiasis en los familiares de primer o segundo grado de los pacientes (la respuesta de esta variable se categorizó como Sí/No).
- j. Antecedentes personales de litiasis urinaria: se recogió la existencia o no de episodios litíasicos previos en el paciente estudiado (la respuesta de esta variable se categorizó como Sí/No).

- k. Situación laboral: se distinguió entre trabajadores públicos (funcionarios), trabajadores por cuenta ajena, autónomos, trabajadores en régimen mixto (por cuenta ajena y autónomo), jubilados y sin empleo.
- l. Actividad física habitual: se reflejó las sesiones semanales de ejercicio físico realizadas por el paciente.
 - i. Ninguna actividad física.
 - ii. Actividad física ligera (1 sesión semanal).
 - iii. Actividad física moderada (2 sesiones semanales).
 - iv. Actividad física alta (3 o más sesiones semanales).
- m. Ingresos económicos brutos anuales: se preguntó a cada paciente, en el momento de su inclusión en el estudio, acerca de sus ingresos económicos brutos anuales aproximados: los datos fueron facilitados verbalmente por los pacientes en el momento de inclusión en el estudio. La variable se categorizó de forma arbitraria de la siguiente manera:
 - i. Sin ingresos.
 - ii. <9.000€/año.
 - iii. 9.000-12.000€/año.
 - iv. 12.000-15.000€/año.
 - v. 15.000-22.000€/año.
 - vi. 22.000-36.000€/año.
 - vii. 36.000-50.000€/año.
 - viii. 50.000-100.000€/año.
 - ix. >100.000€/año.

2. Variables descriptivas de la litiasis

- a. Lateralidad de la litiasis, considerando una de las tres siguientes opciones:
 - i. Lado derecho.
 - ii. Lado izquierdo.
 - iii. Bilateral.
- b. Tamaño de la litiasis.
 - i. Diámetro mayor. En un primer momento se recogió el diámetro mayor de la litiasis, pero posteriormente se categorizó a los pacientes tomando un punto de corte de 1cm (en las litiasis ureterales) y 2cm (en las renales).
 - ii. Diámetro menor.
 - iii. Superficie. Para el cálculo de la superficie del cálculo (SC) se empleó la fórmula siguiente: $SC = L \cdot a \cdot \pi \cdot 0,25$ ($\pi = 3,14159$), siendo “L” la longitud y “a” la anchura.

- c. Localización de la litiasis. Dado que algunos pacientes presentaban una litiasis única, pero otros tenían varias litiasis, esta variable se estableció de respuesta múltiple, pudiendo marcar tantas localizaciones como litiasis presentara el paciente:
 - i. Cáliz superior.
 - ii. Cáliz medio.
 - iii. Cáliz inferior.
 - iv. Pelvis renal.
 - v. Uréter lumbar.
 - vi. Uréter ilíaco.
 - vii. Uréter pelviano.
- d. Composición de la litiasis, pudiendo marcar una única respuesta de las indicadas a continuación. La composición se determinó siempre que fuera posible, por análisis químico del cálculo. No obstante en otros casos se aceptó la composición en función de las características radiológicas de la litiasis o del análisis de cálculos previos en el mismo paciente.
 - i. Infecciosa.
 - ii. Cálcica.
 - iii. Úrica.
 - iv. Cistina.
 - v. Mixta.
 - vi. Otros.
- e. Unidades Hounsfield (UH) determinadas mediante tomografía computarizada en vacío (calculando la media obtenida de tres determinaciones en diferentes partes de la litiasis), en aquellos casos en los que se realizó esta prueba complementaria.
- f. Distancia piel-cálculo expresada en centímetros (cm) determinada mediante TC, en aquellos casos en los que se realizó esta prueba complementaria. Esta distancia se definió como la línea diagonal entre la línea que verticalmente une la litiasis y la piel, y la línea que horizontalmente une la litiasis y el borde corporal de forma lateral.
- g. Realización o no del estudio metabólico completo (sí/no). El estudio metabólico completo incluyó análisis de:
 - i. Orina de 24h: pH, volumen total, calcio, ácido úrico, citrato y oxalato, creatinina, sodio.
 - ii. Sangre: calcio, ácido úrico, cloruro, potasio, sodio, urea, creatinina.
- h. Resultado del estudio metabólico. Las posibles alteraciones metabólicas definidas y consideradas en los pacientes sometidos a estudio metabólico fueron las siguientes:

- i. Hipercalciuria, definida como la excreción urinaria mayor o igual a 300 mg/día (en hombres) o 250 mg/día (en mujeres).
 - ii. Hiperoxaluria, definida como la excreción urinaria de oxalato mayor de 45 mg/día.
 - iii. Cistinuria.
 - iv. Hipocitraturia, definida como la excreción menor a igual a 320 mg/día de citrato.
 - v. Hiperuricemia, definida como la determinación sanguínea de ácido úrico superior a 7 mg/dL.
 - vi. Hiperuricosuria, definida como la excreción urinaria de más de 800 mg/día de ácido úrico en hombres, o 750 mg/día en mujeres.
- i. Existencia o no de derivación urinaria en el momento de inclusión en el estudio. Esta variable fue categorizada de la siguiente manera:
- i. Ausencia de derivación.
 - ii. Derivación con Catéter ureteral doble J.
 - iii. Derivación con Nefrostomía percutánea.
 - iv. Derivación con Ambos (catéter doble J y nefrostomía).
- j. Realización de urinocultivo: categorizada como Sí/No.
- k. Resultado del urinocultivo: en aquellos pacientes con urinocultivo positivo, se recogió el microorganismo responsable del mismo.

3. Variables del tratamiento activo indicado para la litiasis

- a. Litotricia extracorpórea.
- b. Ureterorrenoscopia. Dentro de este grupo de tratamiento se incluyó el empleo de la ureterorrenoscopia semirrígida o flexible, independientemente del método de extracción de la litiasis o de la fuente de energía empleada.
- c. Nefrolitotomía percutánea.
- d. Cirugía clásica (abierta o laparoscópica). Se incluyó en este grupo cualquier intervención quirúrgica diferente de las descritas anteriormente.
- e. Tratamiento expulsivo. Las medicaciones incluidas fueron alfabloqueantes, calcioantagonistas y antiinflamatorios.
- f. Quimiólisis. Se incluyeron en este grupo terapéutico los tratamientos dirigidos a deshacer la litiasis, básicamente mediante la modificación de las características químicas de la orina (alcalinizantes).

A continuación, en función del tipo de tratamiento elegido, se completaron los siguientes datos de cada uno de ellos:

3.1 Litotricia extracorpórea

- a. Frecuencia de disparo: número de ondas de choque administradas por minuto.
- b. Número de ondas de choque en total administradas durante la sesión de litotricia.
- c. Tipo de anestesia empleada durante la sesión de litotricia:
 - i. Anestesia General.
 - ii. Sedación.
 - iii. Empleo de petidina intravenosa.

3.2 Ureterorrenoscopia (URS)

- a. Tipo de URS empleado, en función de las características del instrumental empleado:
 - i. URS Semirrígida.
 - ii. URS Flexible.
- b. Modalidad de tratamiento realizado para resolver el episodio litiásico:
 - i. Extracción de la litiasis (con pinza o cesta) sin fragmentarla.
 - ii. Fragmentación de la litiasis hasta su pulverización en fragmentos expulsables.
- c. Tipo de anestesia empleada durante la URS:
 - i. Anestesia General.
 - ii. Sedación.
 - iii. Empleo de petidina intravenosa.
- d. Fuente de fragmentación empleada (en aquellos casos en los que se fragmentó la litiasis):
 - i. Laser.
 - ii. Lithoclast.

3.3 Nefrolitotomía percutánea (NLP)

- a. Tipo:
 - i. NLP estándar, con el empleo del nefroscopio convencional y usando los calibres de acceso convencionales de la NLP (mayor o igual a 24 Fr).
 - ii. Mini-perc: bajo este nombre se engloba a los pacientes tratados mediante NLP, pero realizando ésta utilizando un calibre de acceso que no permite el paso del nefroscopio rígido convencional (15 Fr- 18Fr).
 - iii. ECIRS (Endoscopic Combined Intrarenal Surgery) Combinada flexible: empleo de forma combinada de NLP y URS flexible.
 - iv. ECIRS Combinada semirrígida: empleo de forma combinada de NLP y URS semirrígida.
- b. Posición del paciente en el quirófano:
 - i. Decúbito supino.

- ii. Decúbito prono.
- c. Modo de realizar la punción renal:
 - i. Mediante escopia/visión directa con rayos X.
 - ii. Mediante ecografía (ultrasonidos).
- d. Modo de dilatación empleado para poder acceder con el nefroscopio:
 - i. Vainas de dilatación Amplatz.
 - ii. Dilatación con balón neumático.
 - iii. Empleo de ambos modos de dilatación en el mismo paciente.
- e. Método de fragmentación de la litiasis empleado:
 - i. Lithoclast.
 - ii. Ultrasonido.
 - iii. Combinación de Lithoclast + ultrasonido.
 - iv. Laser-Holmium.
 - v. Litho flex.

3.4 Tratamiento expulsivo.

Dentro de este epígrafe se permitió marcar varias respuestas, en función de la medicación administrada a los pacientes en cada caso:

- a. Alfabloqueantes.
- b. Antiinflamatorios no esteroideos.
- c. Calcioantagonistas.

Tras el diseño de la base de datos y la codificación de las diferentes variables, se diseñó en colaboración con el Centro de Investigación de Salud Pública de la Generalitat Valenciana una herramienta online de recogida de datos, alojada en el portal de estudios epidemiológicos de la Consellería de Sanitat de Valencia. Este portal almacenó los datos de los pacientes incluidos en el estudio cumpliendo las normas de confidencialidad y de custodia de la información pertinentes de acuerdo con la ley. La herramienta se alojó en la siguiente dirección web:

<https://portal.sp.san.gva.es/servicios/se3s/default.aspx>

Al iniciar el estudio, todos los centros participantes fueron dados de alta en el portal, y se les dio acceso al mismo (mediante una clave de seguridad), de modo que pudieran introducir pacientes en la base de datos. Aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que no presentaban los criterios de exclusión fueron introducidos de forma online en la base de datos. Los investigadores principales tuvieron acceso en todo momento a la base de datos. El resto de investigadores sólo tuvieron acceso a los pacientes incluidos por cada uno de ellos mismos.

3.6 Análisis de los datos

La base de datos online custodió toda la información, y finalizado el plazo de recogida de datos se exportó el contenido de la misma para su posterior análisis. Dicha exportación se realizó inicialmente a formato Hoja de Cálculo Excel (versión 14.0.0), y posteriormente al software estadístico SPSS (versión 20.0.0).

Para analizar los datos se contó de nuevo con la colaboración del Centro de Investigación de Salud Pública de la Generalitat Valencia.

Tras la recogida de los pacientes (que se realizó especificando el número de casos en cada departamento de salud), y gracias a los datos del SIP (que permitieron saber el número de habitantes de cada departamento de salud a fecha de 2012) se calculó la tasa (número de casos por 100.000 habitantes) en cada departamento de salud, y de forma global en las provincias de Valencia y Alicante.

En la Tabla 2 se recoge la distribución poblacional en cada Departamento de Salud en el año 2012.

Tabla 2. Población de cada Departamento de Salud de las provincias de Valencia y Alicante en 2012

Departamento de Salud	Población en 2012
Sagunto	153664
Valencia Clínico	353949
Valencia Arnau Lliria	311275
Valencia - La Fe	202184
Requena	50983
Valencia Hospital General	370161
Valencia - Doctor Peset	376568
La Ribera	267921
Gandía	190307
Denia	171154
Xàtiva - Ontinyent	207187
Alcoi	141073
Vila Joiosa	185477
Alicante - San Juan	222257
Elda	197070
Alicante	273202

Elx	159954
Orihuela	150766
Torreveja	215229
Manises	203547
Elx-Crevillent	159449
Total Valencia y Alicante	4563377

En la Tabla 3 se refleja el listado de Hospitales participantes en el estudio así como el conjunto de Departamentos de Salud que derivan su patología litiasica a dichos hospitales (y su población total).

Tabla 3. Listado de Hospitales participantes, departamentos de salud asignados y población total en 2012

Hospital	Departamentos de salud asignados a cada centro	Población 2012 (número de personas)
H. Universitario y Politécnico La Fe de Valencia	Valencia Clínico Valencia Arnau Valencia Arnau Lliria Sagunto Valencia La Fe	1021072
H. Universitario de La Ribera	La Ribera Xàtiva Ontinyent Dénia Gandía Alcoi	836569
H. Universitario Doctor Peset de Valencia	Requena Valencia Hospital General Valencia Doctor Peset	797712
H. del Vinalopó	Elche Crevillente Torreveja	374678
H. General Universitario de Elche	Elche Elda Orihuela	507790
Hospital de Manises	Manises	203547
H. General Universitario de Alicante	La Vila Joiosa Alcoi Alicante San Juan Alicante	822009
H. Virgen del Consuelo	(hospital de ámbito privado)	
Total (Valencia y Alicante)		4563377

Para el análisis comparativo de la modalidad de tratamiento en función de la localización y tamaño de la litiasis, se utilizaron los criterios recomendados en las principales guías de práctica clínica (tal y como se han recogido en el apartado de Introducción). Se dividió a los pacientes, por

tanto, en función de la localización de la litiasis renal y ureteral, y del tamaño mayor o menor a 2 cm (en el caso de litiasis renales) y 1cm (en el caso de las ureterales). De este modo, fue factible analizar posteriormente la adherencia a las guías clínicas (que usan esas dos diferenciaciones de tamaño).

En lo que respecta al análisis de las modalidades de tratamiento indicadas, dado que el tratamiento con quimiólisis constituye una entidad suficientemente diferente al resto, se realizó un análisis por separado. De este modo, se decidió analizar por un lado los pacientes tratados con quimiólisis, y posteriormente analizar el resto de tratamientos de forma conjunta.

3.7 Análisis estadístico

Para facilitar el correcto análisis de los datos, la información recogida de cada caso se introdujo en un ordenador personal tipo PC, estructurando dicha información en una base de datos. El programa empleado para la introducción de datos y su análisis estadístico fue el SPSS versión 20.0.0 para Windows de SPSS Inc.

El análisis estadístico constó de una primera parte descriptiva y una segunda comparativa o inferencial. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con una significación del 0,05 y las estimaciones con un intervalo de confianza del 95%.

3.7.1 Estadística descriptiva

Se realizó el cálculo de los distintos estadísticos de distribución (media, mediana, intervalo, desviación típica y frecuencia de sucesos) mediante las formulas habituales.

La comprobación del supuesto de normalidad fue realizado con la prueba de Shapiro-Wilks (para tamaños muestrales menores o iguales a 50) o la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors (para tamaños muestrales mayores de 50).

3.7.2 Estadística comparativa

Se utilizaron métodos estadísticos comparativos univariantes para analizar las diferencias entre las distintas variables analizadas.

Métodos de análisis univariante

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se han utilizado la prueba de Chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher. Para la prueba de Chi-Cuadrado se crearon tablas de

contingencia 2 x 2 y se compararon las proporciones de la característica a estudio por grupos. En aquellos casos en que una de las frecuencias esperadas en alguna de las casillas de la tabla de contingencia tenía un valor inferior a 5, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Las tablas de contingencia donde se analizaron variables ordinales con más de dos categorías se utilizó la prueba Gamma, d de Somers, tau-b de Kendall y tau-c de Kendall.

Para la comparación de variables de muestras apareadas o relacionadas se utilizó la prueba de Wilcoxon si las variables seguían una distribución no paramétrica o la prueba T si las variables seguían una distribución normal. La prueba de Mc Nemar fue utilizado si las variables analizadas de muestras pareadas eran dicotómicas.

Para comparar las medias muestrales continuas de dos grupos independientes se utilizó la prueba de Mann-Whitney si las variables seguían una distribución no paramétrica, y la prueba T si la distribución era paramétrica. Si existían más de dos grupos independientes la comparación de medias se realizó con la prueba de Kruskal-Wallis (distribución no paramétrica).

Para estratificar las variables, se establecieron puntos de corte elegidos siguiendo criterios de tamaño muestral, normalidad de las característica o los que mejor perfilaban las diferentes categorías de la variable desde un punto de vista clínico.

3.7.3 Cálculo de la adherencia a las guías clínicas

Para el cálculo de la adherencia a las guías clínicas se utilizó un umbral del 90% en la concordancia con las indicaciones de las guías.

Debido a la peculiaridad del tratamiento con quimiolisis, este grupo de pacientes fue estudiado por separado. Por ello, a la hora de analizar las modalidades de tratamiento y la adherencia, los porcentajes se calcularon sobre el resto de pacientes (es decir el 100% fue considerado el total de pacientes tratados con cualquier modalidad excepto la quimiolisis).

3.7.4 Distribución espacial de la litiasis urinaria

Para ello se dispuso de la información acerca de los pacientes participantes en el estudio, conociéndose sus hospitales de referencia así como el Centro de Salud al cual estaban adscritos. Sobre cada Centro de Salud se incorporó la información referente a la población asignada y se localizaron las coordenadas geográficas de los mismos en latitud y longitud. El cálculo de la prevalencia se realizó teniendo en cuenta la población a asignada a cada Centro de Salud.

El análisis de los datos obtenidos (que se realizó con el Software de acceso libre GeoDa) fue desarrollado utilizando dos métodos de codificación de contigüidad: a partir de distancia límite entre puntos y por número k de vecinos próximos.

A) Análisis a partir de distancia límite entre puntos

El primer paso fue el cálculo de la matriz de pesos especiales, a partir de las coordenadas geográficas de los Centros de Salud, y tomando como distancia límite 60 km. Se consideró que un centro era vecino de otro si la distancia que separa ambos era menor que la distancia límite establecida.

Para comprobar la evidencia estadística se realizó el Test I de Moran, que indica el grado de autocorrelación espacial de los datos. Posteriormente se representó sobre el mapa los resultados del LISA (Local Indicator of Spatial Association) para distintos niveles de significación.

B) Análisis por número k de vecinos próximos

En este caso se estableció la condición de que cada Centro de Salud tuviera un número k de Centros vecinos. Dada la distribución geográfica de los datos, para que los resultados pudieran ser correctos se seleccionó un valor $k=8$. Se realizó también el Test I de Moran y se representó sobre el mapa los resultados del LISA para distintos niveles de significación.

4. Resultados

4.1 Análisis descriptivo y comparativo de la muestra global

Al finalizar el estudio se recogieron un total de 723 pacientes válidos.

4.1.1 Análisis de las características de los pacientes

4.1.1.1 Análisis de los pacientes por edades

La edad media de toda la muestra fue de 54,4 años (IC95 53,48; 55,47). En la Tabla 4 se recoge la edad media en función del sexo, sin encontrar diferencias entre ambos sexos.

Tabla 4. Distribución de la edad de aparición de la litiasis en función del sexo

	Hombres	Mujeres	Valor p
Edad media en años (IC95)	54,4 (53,11; 55,70)	54,5 (53; 56,14)	p=0,57

4.1.1.2 Distribución por sexo

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 417 eran hombres (57,7%) y 306 mujeres (42,3%). La ratio hombre:mujer fue, por tanto, 1,36:1.

4.1.1.3 Análisis del IMC y su distribución por sexo

El IMC medio de toda la serie fue 27,66 kg/m² (IC95 27,2; 28).

En la Tabla 5 se recoge el análisis del IMC en función del sexo, sin encontrar diferencias significativas.

Tabla 5. Análisis del IMC en función del sexo

	Hombres	Mujeres	Valor p
IMC medio en kg/m² (IC95)	27,81 (27,39; 28,32)	27,45 (26,8; 28,1)	0,335

En la Tabla 6 se recoge la distribución de los pacientes categorizados en función del peso (IMC) y por sexo.

Tabla 6. Distribución de pacientes según el IMC y el sexo

IMC (kg/m ²)	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
<25	210 (29)	103 (24,7)	107 (35)	0,136
25-29,9	319 (44,1)	203 (48,7)	116 (37,9)	
30-39,9	166 (23)	98 (23,5)	68 (22,2)	
>40	18 (2,5)	6 (1,4)	12 (3,9)	
Perdidos	10 (1,4)	7 (1,7)	3 (1)	
Total	723 (100)	417 (100)	306 (100)	

4.1.1.4 Análisis de la comorbilidad asociada y distribución por sexo

En la Tabla 7 se recoge la comorbilidad de los pacientes. En dicha tabla se refleja también la distribución por sexos.

Tabla 7. Análisis de la comorbilidad de los pacientes en función del sexo

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Diabetes	93 (12,9)	62 (14,9)	31 (10,1)	0,072
Hiperuricemia	38 (5,3)	29 (7)	9 (2,9)	0,018
HTA	231 (32)	142 (34,1)	89 (29,1)	0,17
Enf. Digestiva	47 (6,5)	30 (7,2)	17 (5,6)	0,446
Dislipemia	155 (21,4)	97 (23,3)	58 (19)	0,170
Total	723 (100)	417 (100)	306 (100)	

4.1.1.5 Análisis de los antecedentes de litiasis y su distribución por sexo

En la Tabla 8 se recogen los antecedentes de litiasis urinaria personales y familiares de los pacientes.

Tabla 8. Análisis de los antecedentes familiares y personales de litiasis

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Antecedentes Familiares	226 (31,3)	122 (29,3)	104 (34)	0,194
Antecedentes Personales	462 (63,9)	264 (63,3)	198 (64,7)	0,754

4.1.1.6 Análisis de la distribución por ocupación laboral y sexo.

En la Tabla 9 se recoge la distribución por ocupación laboral de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 9. Distribución de los pacientes por situación laboral

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Funcionario	38 (5,3)	27 (6,5)	11 (3,6)	0,001
Cuenta ajena	253 (35)	152 (36,5)	101 (33)	
Autónomo	70 (9,7)	46 (11)	24 (7,8)	
Mixto	7 (1)	5 (1,2)	2 (0,7)	
Jubilado	177 (24,5)	127 (30,5)	50 (16,3)	
Sin empleo	37 (5,1)	10 (2,4)	27 (8,8)	
Desconocido	141 (19,5)	50 (12)	91 (29,7)	
Total	723 (100)	417 (100)	306 (100)	

4.1.1.7 Análisis de la actividad física y distribución por sexo

En la Tabla 10 se refleja la actividad física habitual realizada por los pacientes, tanto en general como distribuidos por sexo.

Tabla 10. Distribución por actividad física

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Nada	304 (42)	158 (37,9)	146 (47,7)	0,002
Ligera (1/semana)	197 (27,2)	112 (26,9)	85 (27,8)	
Moderada (2/semana)	138 (19,1)	92 (22,1)	46 (15)	
Alta (3/semana)	67 (9,3)	47 (11,3)	20 (6,5)	
Desconocido	17 (2,4)	8 (1,9)	9 (2,9)	
Total	723 (100)	417 (100)	306 (100)	

4.1.1.8 Análisis de la retribución salarial o prestaciones económicas y su distribución por sexo

Los ingresos económicos anuales declarados por los pacientes se recogen en la Tabla 11. Un 34,6% de los pacientes incluidos (250) no contestaron a esta pregunta, por lo que no se pudo recoger dicha información.

Se ha observado una tendencia a bajos ingresos, situándose más del 50% de la muestra por debajo de los 22.000 euros de ingresos brutos anuales.

Tabla 11. Distribución por ingresos económicos

Ingresos anuales (€)	Total n (%)
Sin ingresos	58 (7,9)
<9.000	95 (13,1)

9.000-12.000	85 (11,8)
12.000-15.000	101 (14,1)
15.000-22.000	59 (8,2)
22.000-36.000	56 (7,7)
36.000-50.000	19 (1,4)
50.000-100.000:	5 (0,7)
>100.000	4 (0,6)
Desconocido	250 (34,6)
Total	723 (100)
Ingresos anuales (€) en dos grupos	Total n (%)
Sin ingresos o < 22.000	398 (55,05)
> 22.000	84 (11,61)
Desconocido	250 (34,6)
Total	723 (100)

4.1.2 Análisis de las características de las litiasis

4.1.2.1 Análisis de la localización de las litiasis

Del total de 723 casos se observaron 387 litiasis renales (53,5%) y 318 ureterales (44%). En 18 pacientes (2,5%) coexistían litiasis renales y ureterales. En la Tabla 12 se recoge la lateralidad de las litiasis en general y por sexos.

Tabla 12. Análisis comparativo de la lateralidad de la litiasis en función del sexo

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Izquierdo	375 (51,9)	210 (50,4)	165 (53,9)	0,036
Derecho	295 (40,8)	182 (43,6)	113 (36,9)	
Bilateral	53 (7,3)	25 (6)	28 (9,2)	
Total	723 (100)	417 (100)	306 (100)	

En la Tabla 13 se refleja la distribución de la localización de las litiasis en el sistema urinario y se compara en función del sexo.

Tabla 13. Distribución de las litiasis en el sistema urinario en función del sexo

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Cáliz superior	25 (3,5)	14 (3,4)	11 (3,6)	0,301
Cáliz medio	35 (4,8)	18 (4,3)	17 (5,6)	
Cáliz inferior	93 (12,9)	44 (10,6)	49 (16)	
Pelvis renal	142 (19,6)	76 (18,2)	66 (21,6)	
Varias renales	92 (12,7)	38 (9,1)	54 (17,6)	
Uréter lumbar	130 (18)	93 (22,3)	37 (12,1)	
Uréter ilíaco	33 (4,6)	17 (4,1)	16 (5,2)	
Uréter pelviano	151 (20,9)	102 (24,5)	49 (16)	
Varias ureterales	4 (0,6)	4 (1)	0 (0)	

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Renales y ureterales	18 (2,5)	11 (2,6)	7 (2,3)	
Total	723 (100)	417 (100)	306 (100)	

4.1.2.2 Análisis de las características radiológicas obtenidas por TC de las de litiasis renoureterales en función de la localización y el sexo

A) Análisis del total de las litiasis renoureterales

En la Tabla 14 se recogen las características de las litiasis en función del sexo.

Tabla 14. Análisis de las características de las litiasis en función del sexo

	Total media (IC95)	Hombres media (IC95)	Mujeres media (IC95)	Valor p
Diámetro mayor en mm	13,7 (12,8; 14,6)	12,7 (11,6; 14)	14,9 (13,6; 16,6)	0,02
Superficie media en mm²	173,5 (1134,6; 212,5)	159,12 (101,8; 216,37)	193,26 (144; 242,5)	0,35
Niveles de atenuación medios (UH)	873,3 (822,4; 924,3)	850,4 (776,8; 924)	898,7 (827,7; 969,8)	0,3
Distancia media piel-cálculo en cm	11,3 (10,7; 11,8)	11,6 (10,9; 12,4)	10,8 (10; 11,7)	0,6

En la Tabla 15 se recoge el estudio comparativo por sexos de la superficie de litiasis al categorizarla en tres grupos.

Tabla 15. Distribución por sexos de la litiasis según la superficie de la misma

Superficie (mm ²)	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
< 100	515 (71,2)	311 (74,6)	204 (66,7)	0,013
100-200	107 (14,8)	59 (14,1)	48 (15,7)	
> 200	101 (14)	47 (11,3)	54 (17,6)	
Total	713 (100)	417 (100)	306 (100)	

B) Análisis de las litiasis renales

En la Tabla 16 se recogen las características radiológicas de las litiasis renales en función del sexo.

Tabla 16. Análisis por sexos de las características radiológicas de las litiasis renales

	Total media (IC95)	Hombres media (IC95)	Mujeres media (IC95)	Valor p
Superficie media de los cálculos renales (mm²)	277,1 (211,4; 350)	284,6 (176,3; 419,4)	269,9 (202,7; 361,6)	0,61
Diámetro mayor (mm)	17,5 (16,1; 19,2)	16,8 (14,5; 19,4)	18,3 (16,1; 20,4)	0,24
Niveles de atenuación medios (UH)	898,7 (811,5; 978,9)	889,3 (755,6; 1027,8)	904,9 (804,9; 1024,2)	0,9
Distancia media piel- cálculo (mm)	10,4 (9,8; 11,1)	10,8 (10; 11,6)	10,1 (9,3; 11)	0,03

En la Tabla 17 se refleja la distribución de los cálculos renales en función de tres grupos de superficie.

Tabla 17. Distribución de la superficie de las litiasis renales en tres categorías

Superficie litiasis (mm²)	n (%)
< 100	218 (56,3)
100-200	78 (20,2)
> 200	91 (23,5)
Total	387 (100)

En la Tabla 18 se refleja la distribución de las litiasis renales en función del diámetro mayor.

Tabla 18. Distribución de las litiasis renales según el diámetro mayor

Diámetro mayor litiasis	n (%)
≤ 2 cm	307 (79,3)
> 2cm	80 (20,7)
Total	387 (100)

Características radiológicas de las litiasis renales de cáliz inferior

En la Tabla 19 se recogen las diferencias por sexos.

Tabla 19. Análisis por sexos de las características radiológicas de las litiasis renales de cáliz inferior

	Total media (IC95)	Hombres media (IC95)	Mujeres media (IC95)	Valor p
Diámetro mayor medio (mm)	12,5 (10,6; 15,2)	14,1 (10,4; 19,4)	11 (10; 12,4)	0,17
Superficie media (mm²)	147 (74,5; 263,6).	226,6 (79,2; 473,2)	76 (63; 88,4)	0,07
Niveles medios de atenuación (UH)	928,5 (763,2; 1081)	851,5 (570; 1103,1)	978,3 (811,5; 1147,2)	0,083
Distancia media piel- cálculo (mm)	10,7 (9,7; 11,7)	10,3 (9,1; 11,6)	10,9 (9,3; 12,3)	0,58

En la tabla 20 se refleja la distribución de estas litiasis en función de su tamaño, en dos grupos.

Tabla 20. Tamaño de litiasis renales de cáliz inferior

Diámetro mayor litiasis	n (%)
≤ 2 cm	88 (94,6)
> 2cm	5 (5,4)
Total	93 (100)

Características Radiológicas de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior (cáliz superior, medio o pelvis renal)

En la Tabla 21 se recogen las características radiológicas de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior en función del sexo.

Tabla 21. Análisis de la superficie de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior en función del sexo

	Total media (IC95)	Hombres media (IC95)	Mujeres media (IC95)	Valor p
Superficie media (mm²)	130,3 (112,5; 151,6)	165,7 (81,4; 276,6)	244 (134,5; 377,9)	0,14
Diámetro mayor (mm)	13,94 (13,1; 14,9)	15,5 (11,9; 19,9)	19,1 (14,5; 24,5)	0,19
Niveles medios de atenuación (UH)	911,1 (806,7; 1018,1)	978,2 (783,5; 1160,9)	861,6 (733,6; 986)	0,2
Distancia media piel- cálculo (mm)	9,9 (9; 10,9)	10,9 (9,8; 12,1)	9,3 (8; 10,6)	0,15

En la Tabla 22 se recogen el número de pacientes al categorizarlos en dos grupos, por diámetro mayor.

Tabla 22. Tamaño de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior

Diámetro mayor litiasis	n (%)
≤ 2 cm	177 (87,6%)
> 2cm	25 (12,4%)
Total	202 (100%)

C) Análisis de las litiasis ureterales

En la Tabla 23 se recogen las características de las litiasis en función del sexo.

Tabla 23. Análisis de las características de las litiasis en función del sexo

	Total media (IC95)	Hombres media (IC95)	Mujeres media (IC95)	Valor p
Diámetro mayor en mm	8,9 (8,5; 9,5)	11,2 (7,2; 17,2)	10,1 (6,8; 13,7)	0,51
Superficie media en mm²	48,2 (42,5; 55,3)	54 (31,9; 79,9)	75,3 (30,1; 152,4)	0,53
Niveles de atenuación medios (UH)	807,8 (662,3; 951)	733,1 (566,9; 888,2)	1081,5 (873,5; 1301,7)	0,27
Distancia media piel- cálculo en cm	13,1 (11,9; 14,1)	12,8 (11,5; 14)	13,8 (12,7; 15,2)	0,15

En la Tabla 24 se recoge la distribución de pacientes según el tamaño de la litiasis utilizando dos grupos.

Tabla 24. Litiasis ureterales agrupadas por tamaño 1 cm

Diámetro mayor litiasis	n (%)
≤ 1 cm	233 (73,3)
> 1cm	85 (26,7)
Total	318 (100)

4.1.2.5 Análisis de la composición de las litiasis y de las alteraciones metabólicas

En la Tabla 25 se recoge la composición de las litiasis.

Tabla 25. Composición de la litiasis en función del sexo

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Cálcica	575 (79,5)	348 (83,5)	227 (74,2)	0,011
Úrica	62 (8,6)	38 (9,1)	24 (7,8)	
Mixta	49 (6,8)	17 (4,1)	32 (10,5)	
Infectiva	23 (3,2)	5 (1,2)	18 (5,9)	
Cistina	1 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)	
Desconocido	13 (1,8)	8 (1,9)	5 (1,6)	

Se dispuso de información acerca de alteraciones metabólicas relacionadas con la litiasis en 59 pacientes (8,2%): 38 pacientes (5,3%) tenían un estudio metabólico completo de sangre y orina. 21 pacientes (2,9%) presentaron una hiperuricemia (a pesar de que no se les realizó un estudio metabólico completo).

Tabla 26. Resultado del estudio metabólico

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Hipercalciuria	9 (1,2)	4 (0,9)	5 (1,6)	

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Hipercalciuria + hiperuricemia	1 (0,1)	1 (0,2)	0	0,728
Hiperoxaluria	2 (0,3)	0	2 (0,6)	
Hiperoxaluria + hiperuricemia	1 (0,1)	1 (0,2)	0	
Hiperoxaluria + hiperuricosuria	1 (0,1)	1 (0,2)	0	
Hiperoxaluria + hipocitraturia	2 (0,3)	0	2 (0,6)	
Hiperoxaluria + hipocitraturia + hiperuricemia	2 (0,3)	2 (0,4)	0	
Hiperuricemia	33 (4,6)	24 (5,7)	9 (2,9)	
Hiperuricosuria	1 (0,1)	1 (0,2)	0	
Hipocitraturia	6 (0,8)	2 (0,4)	4 (1,3)	
Hipocitraturia + hiperuricemia	1 (0,1)	1 (0,2)	0	
No realizado	664 (91,8)	380 (91)	284 (92)	
Total	723 (100)	417 (100)	306 (100)	

4.1.2.6 Análisis del resultado del urinocultivo previo al tratamiento

Se realizaron urinocultivos en el 81,9% de los casos (592 pacientes). El resultado de los mismo se recoge en la Tabla 27.

Tabla 27. Resultado de los urinocultivos realizados

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Negativo	551 (93)	320 (97,6)	231 (87,5)	0,001
Positivo	41 (7)	8 (2,4)	33 (12,5)	
Total	592 (100)	328 (100)	264 (100)	

En la Tabla 28 se recogen las bacterias encontradas en los cultivos positivos.

Tabla 28. Bacterias responsables de los urinocultivos positivos

Agente bacteriano	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Candida	1 (0,1%)	1 (0,2)	0 (0)	0,001
Citrobacter	1 (0,1%)	0 (0)	1 (0,3)	
E. Coli	18 (2,5%)	2 (0,4)	16 (5,2)	
E. Coli BLEA	1 (0,1%)	0 (0)	1 (0,3)	
Enterococo	2 (0,3%)	0 (0)	20 (6,5)	
Klebsiella	4 (0,6%)	0 (0)	4 (1,3)	
Proteus	12 (1,7%)	3 (0,7)	9 (2,9)	
Serratia	1 (0,1%)	0 (0)	1 (0,3)	
S. aureus	1 (0,1%)	1 (0,2)	0 (0)	

4.1.2.7 Análisis del empleo de derivación urinaria previamente al tratamiento de la litiasis

Del total de casos incluidos en el estudio, un total de 138 pacientes (19,1%) precisaron de derivación urinaria previamente al tratamiento. En las Tablas 29, 30 y 31 se recogen los datos referentes al empleo de derivación urinaria en función del sexo.

Tabla 29. Análisis del empleo de derivación urinaria previa al tratamiento de la litiasis en función del sexo

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Sin derivación urinaria	585 (80,9)	348 (83,5)	237 (77,5)	0,05
Con derivación urinaria	138 (19,1)	69 (16,5)	69 (22,5)	

Tabla 30. Modalidad de derivación urinaria empleada en función del sexo

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Valor p
Catéter Doble J	124 (17,2)	63 (14,7)	61 (19,9)	0,042
Nefrostomía	13 (1,8)	6 (1,8)	7 (2,3)	
Ambos	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	
Sin derivación	585 (80,9)	348 (83,5)	237 (77,5)	
Total	723(100)	427 (100)	306 (100)	

Tabla 31. Análisis del empleo de derivación urinaria previa al tratamiento de la litiasis en función de la localización de la litiasis en el riñón o en el uréter

	Total n (%)	Renales n (%)	Ureterales n (%)	Valor p
Sin derivación urinaria	585 (80,9)	329 (81,2)	256 (80,5)	0,878
Con derivación urinaria	138 (19,1)	76 (18,8)	62 (19,5)	

4.2 Incidencia estimada de litiasis urinaria con indicación de tratamiento activo

Sobre una base poblacional de 4.563.377 habitantes, se registraron un total de 723 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. En la tabla 32 se refleja el número de casos recogido en cada hospital, así como la tasa de incidencia de cada centro.

Tabla 32. Casos recogidos por cada hospital y tasa de incidencia

Hospital	Casos recogidos (3 meses)	Nº casos ajustados a 1 año	Población 2012 (habitantes)	Tasa de incidencia x 10 ⁵
H. Universitario y Politécnico La Fe de Valencia	168	672	1021072	65,8
H. Universitario de La Ribera	161	644	836569	77
H. Universitario Doctor Peset de Valencia	154	616	797712	77,24
H. del Vinalopó	83	332	374678	88,6
H. General Universitario de Elche	62	248	507790	48,84
Hospital de Manises	39	156	203547	76,64
H. General Universitario de Alicante	35	140	822009	17,04
H. Virgen del Consuelo	21	84	No procede	No procede
TOTAL (Valencia y Alicante)	723	2892	4563377	63,36

El Hospital Virgen del Consuelo es de carácter privado, por lo que no tiene asignación de población. Debido a ello no es posible obtener un cálculo de incidencia de los pacientes de dicho centro.

La incidencia estimada de litiasis urinaria con indicación de tratamiento activo, en las provincias de Valencia y Alicante fue de 63,36 por 100.000 habitantes año.

4.3 Análisis de la distribución espacial de la incidencia de litiasis con indicación de tratamiento activo

Para el análisis de la distribución espacial se consideraron aquellos pacientes de nuestro estudio de los que se conocía la adscripción al Centro de Salud, conformando una muestra de 671 pacientes del total de 723 incluidos inicialmente. Posteriormente se contabilizó el número de pacientes tratados por Centro de Salud, y se realizó el cálculo de incidencia teniendo en cuenta la población asignada.

En la Figura 4 se muestra la distribución geográfica de los Centros de Salud implicados en el estudio.

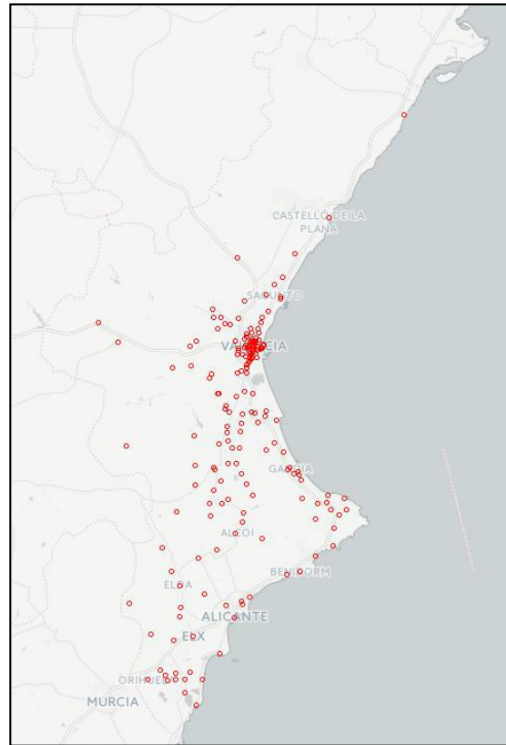


Figura 4. Localización de los Centros de Salud implicados en el estudio

4.3.1 Análisis a partir de la distancia límite entre puntos

En la Figura 5 se muestra el histograma de la distribución de número de vecinos por Centro de Salud. Al igual que se podía observar de forma intuitiva en la Figura 4, se puede ver una gran variabilidad en el número de vecinos. Zonas como el área metropolitana de Valencia cuentan con un gran número de Centros de Salud en poca distancia, mientras que en las regiones de interior y en la provincia de Castellón existen pocos Centros de Salud incorporados en este estudio.

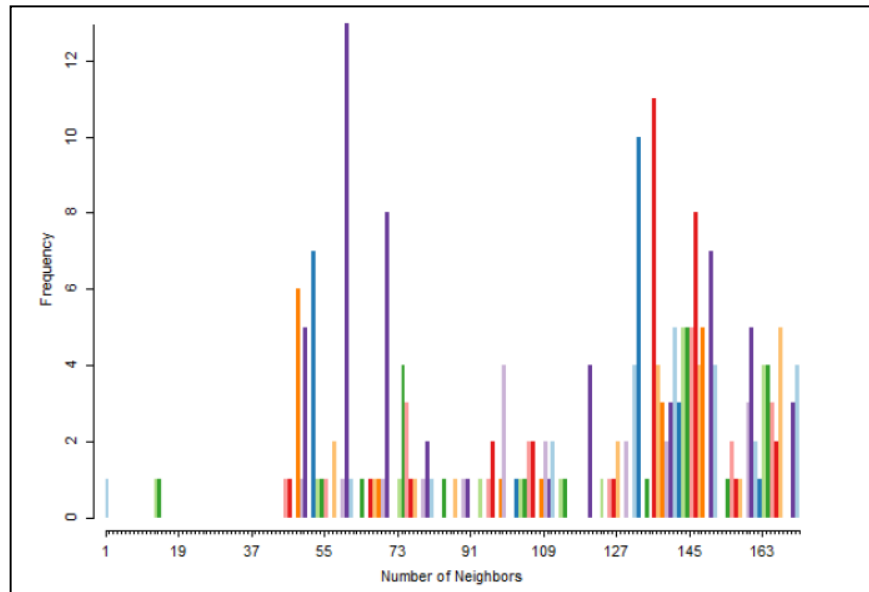


Figura 5. Histograma de la distribución de número de vecinos

Con esta valoración, los Centros de Salud más aislados fueron el C.S.I. Benicarló, seguido del C.S. Fernando el Católico y el C.S. Utiel. Por el contrario, los que tuvieron más vecinos fueron el C.A. Corbera, el C.S. Sueca, el C.S.I. Cullera y el C.S. Cullera Raval. En la Figura 6 se refleja el gráfico de dispersión de I de Moran para distancia límite. El índice $I = -0,00781803$, muy próximo a cero, indica que la autocorrelación espacial de los datos es muy débil, y se podría considerar una distribución casi aleatoria.

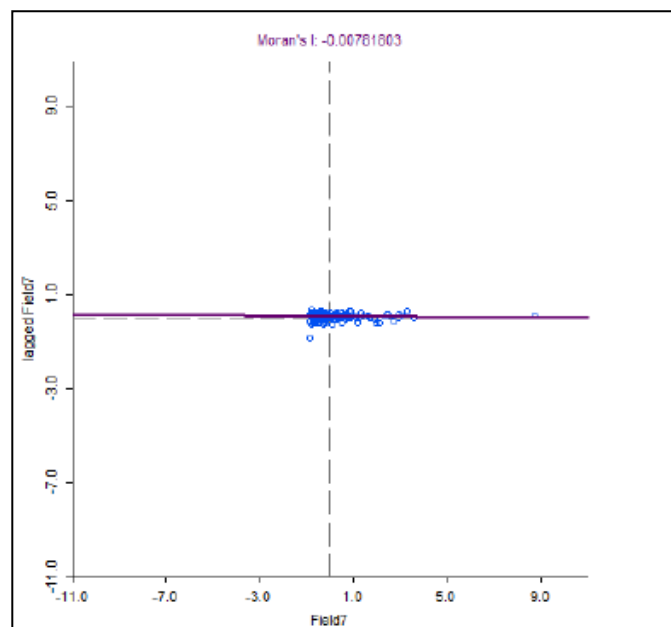


Figura 6. Gráfico de dispersión de I de Moran para distancia límite

En el mapa del LISA (Figura 7), no obstante, existen grupos con una incidencia significativa en la distribución espacial:

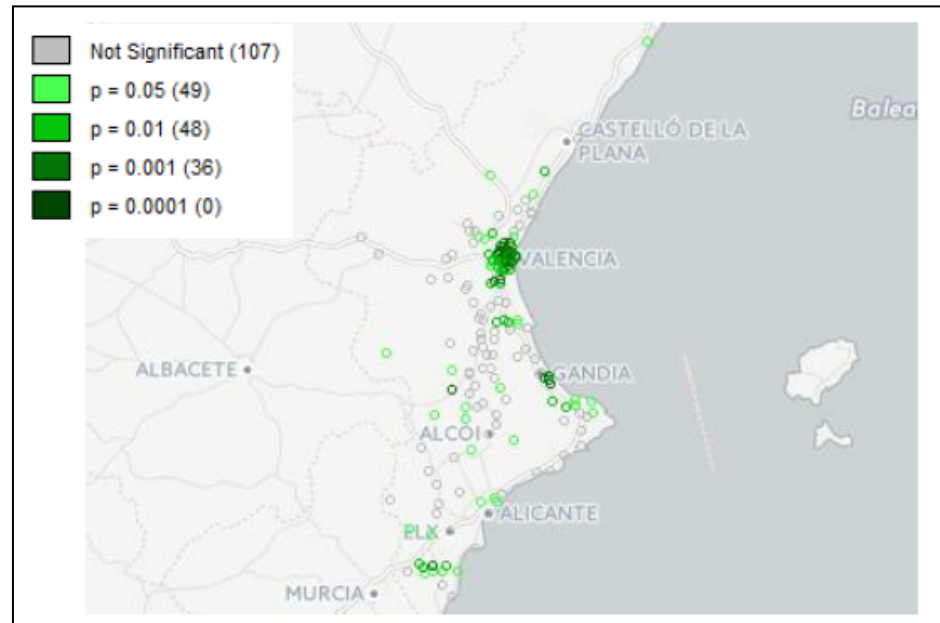


Figura 7. Mapa de significación del LISA para distancia límite

En la Tabla 33 se recogen los datos de los centros de salud y incidencia en función de los diferentes niveles de significación.

Tabla 33. Distribución espacial a partir de distancia límite para los distintos niveles de significación estadística

	$p > 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,01$	$p = 0,001$
Número Centros de Salud	107	49	48	36

4.3.2 Análisis a partir de número k de vecinos próximos

Los resultados del Test I de Moran y el mapa del LISA se muestran en las Figuras 8 y 9 respectivamente.

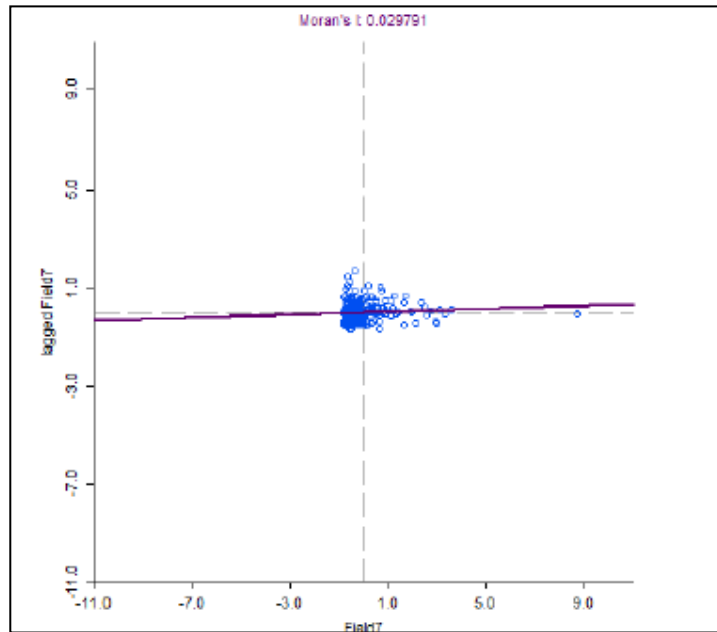


Figura 8. Gráfico de dispersión de I de Moran para número k de vecinos próximos

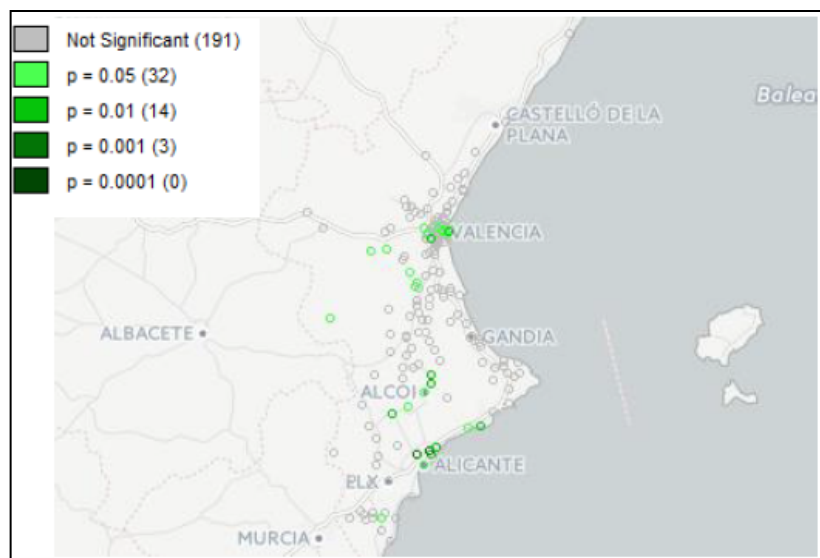


Figura 9. Mapa de significación del LISA para número k de vecinos próximos

El índice $I=0,029791$ indica una autocorrelación positiva muy débil, aunque mayor que en el caso anterior. Al evaluar el LISA, para la mayoría de centros (191) no existe una diferencia en la incidencia estadísticamente significativa (es decir, que la incidencia real es la esperable de acuerdo a la población existente). En la Tabla 34 se muestran los resultados.

Tabla 34. Distribución espacial para número k de vecinos próximos para los distintos niveles de significación estadística

	$p>0,05$	$p=0,05$	$p=0,01$	$p=0,001$
Número Centros de Salud	191	32	14	3

4.4 Análisis de las modalidades de tratamiento activo utilizadas

4.4.1 Análisis descriptivo de la disponibilidad de medios o tecnologías para el tratamiento de la litiasis entre los diferentes centros participantes

La disponibilidad de medios para el tratamiento de la enfermedad litiasica mostró bastante homogeneidad entre los diferentes centros del estudio. En la tabla 35 se recoge dicha relación.

Tabla 35. Disponibilidad de tratamientos en los Hospitales incluidos en el estudio

	LEOC	URS Semirrígida	URS Flexible	NLP	Cirugía clásica
H. U. y P. La Fe de Valencia	✓	✓	✓	✓	✓
H. U. de La Ribera	✓	✓	✓	✓	✓
H. U. Doctor Peset de Valencia	✓	✓	✓	✓	✓
H. del Vinalopó	✓	✓	✓	✓	✓
H. General Universitario de Elche	✓	✓	✓	✓	✓
Hospital de Manises	✓	✓	✓	✓	✓
H. General Universitario de Alicante	✓	✓	✓	✓	✓
H. Virgen del Consuelo	✓	✓	✓	✓	✓
General Valencia	X	✓	X	X	✓
H. Clínico Universitario de Valencia	X	✓	X	X	✓

En la Tabla 36 se recogen las características de los pacientes incluidos en cada Centro participante. Se comprobó que los grupos de pacientes de los diferentes hospitales eran homogéneos en cuanto a IMC, tamaño de litiasis, niveles de atenuación y distancia litiasis-piel.

Tabla 36. Comparación entre los diferentes centros de las características de los pacientes

	IMC kg/m ² (media ± DE)	Diámetro mayor mm (media ± DE)	Superficie mm ² (media ± DE)	UH (media ± DE)	Distancia Litiasis-piel cm (media ± DE)
Total	27,6 ± 4,9	13,7 ± 0,48	173 ± 19,8	873 ± 288	11,2 ± 0,3
H. U. y P. La Fe de Valencia	27,6 ± 4,9	13 ± 1	172 ± 55,6	830 ± 44,4	12,0 ± 0,3
H. U. de La Ribera	27,8 ± 5,4	14,2 ± 0,68	165 ± 21	893 ± 47,2	9,7 ± 0,1
H. U. Doctor Peset de Valencia	26,8 ± 4,2	14 ± 1,1	175 ± 31	880 ± 52	10 ± 0,1
H. del Vinalopó	27,7 ± 5,3	15,7 ± 1,8	266 ± 82	920 ± 56,7	10,0 ± 0,5

	IMC kg/m ² (media ± DE)	Diámetro mayor mm (media ± DE)	Superficie mm ² (media ± DE)	UH (media ± DE)	Distancia Litiasis-piel cm (media ± DE)
H. General U. de Elche	29,1 ± 4,6	10,2 ± 1,8	97 ± 27	474 ± 117	12,0 ± 1,5
Hospital de Manises	27,7 ± 4,3	16,1 ± 3,7	230 ± 147	1069 ± 60,5	11,6 ± 1,1
H. General U. de Alicante	28,3 ± 5,2	13,3 ± 1,9	172 ± 76	804 ± 116,9	9 ± 1,1
H. Virgen del Consuelo	25,6 ± 4	9,8 ± 1,2	57 ± 11,8	900 ± 1	9,8 ± 0,3
H. General de Valencia	27 ± 4,7	10,2 ± 1,8	70 ± 33	1020 ± 279	9,9 ± 1
H. Clínico U. de Valencia	28 ± 5	8,5 ± 0,6	33,7 ± 7,6	868 ± 288	10,0 ± 0,8
Valor p	0,153	0,38	0,757	0,140	0,141

Tal y como se recoge en la Tabla 36, no se encontraron diferencias significativas entre los distintos Hospitales en cuanto a las principales características de las litiasis que pudieran condicionar la selección de una u otra modalidad de tratamiento.

4.4.2 Análisis descriptivo global de la modalidad de tratamiento utilizada

El tratamiento activo más utilizado para la litiasis, tal y como se refleja en la Tabla 37, fue la LEOC, en 328 pacientes (45,4%), seguido de la URS, en 178 pacientes (24,6%).

Tabla 37. Modalidad de tratamiento utilizada en toda la muestra

Modalidad de tratamiento	n (%)
LEOC	328 (45,4)
URS	178 (24,6)
Expulsivo	113 (15,6)
NLP	63 (8,7)
Quimiolisis	38 (5,3)
Cirugía clásica	3 (0,4)
Total	723 (100)

4.4.3 Análisis descriptivo de la modalidad de tratamiento activo en función de los centros incluidos en el estudio

En la Tabla 38 se refleja el tipo de tratamiento empleado en cada uno de los centros participantes en el estudio.

Tabla 38. Tratamientos indicados en cada centro hospitalario

	LEOC	URS	MET	NLP	Quimiolisis	Cirugía clásica	Total
H. U. y P. La Fe de Valencia n (%)	85 (51,8)	22 (13,4)	23 (14)	18 (11)	16 (9,8)	0 (0)	164 (100)
H. U. de La Ribera n (%)	63 (39,1)	70 (43,8)	14 (8,7)	8 (5)	5 (3,1)	1 (0,6)	161 (100)
H. U. Doctor Peset de Valencia n (%)	63 (43,4)	21 (14,5)	35 (24,1)	19 (13,1)	7 (4,8)	0 (0)	145 (100)
H. del Vinalopó n (%)	31 (37,3)	25 (30,1)	15 (18,1)	10 (12)	2 (2,4)	0 (0)	83 (100)
H. G.U. de Elche n (%)	34 (54,8)	17 (27,4)	4 (6,5)	4 (6,5)	3 (4,8)	0 (0)	62 (100)
Hospital de Manises n (%)	14 (35,9)	8 (20,5)	11 (28,2)	2 (5,1)	3 (7,7)	1 (2,6)	39 (100)
H. G. U. de Alicante n (%)	17 (48,6)	10 (28,6)	5 (14,3)	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	35 (100)
H. Virgen del Consuelo n (%)	21 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (100)
TOTAL (Valencia y Alicante) n (%)	328 (45,4)	178 (24,6)	113 (15,6)	63 (8,7)	38 (5,3)	3 (0,4)	723 (100)

4.4.4 Análisis de la modalidad de tratamiento en función del Índice de Masa Corporal

Se encontraron diferencias significativas entre las distintas opciones de tratamiento en cuanto al IMC medio, tal y como se recoge la Tabla 39.

Tabla 39. Diferencias en la indicación de tratamiento con LEOC; URS o NLP en función del IMC

	IMC en Kg/m ² Media (IC95)	Valor p
LEOC	27,37 (26,8; 27,8)	0,024
URS	26,6 (23,9-29,5)	
NLP	28,7 (27,3-30,3)	

En la Tabla 40 se muestra la modalidad de tratamiento realizado según el IMC de los pacientes.

Tabla 40. Análisis del tratamiento indicado en función del IMC de los pacientes tratamiento

	Total n (%)	LEOC n (%)	URS n (%)	MET n (%)	NLP n (%)	Quimiolisis n (%)	Cirugía clásica n (%)	Valor p
<25	210 (100)	106 (50,4)	45 (21,4)	32 (15,2)	17 (8,2)	9 (4,3)	1 (0,5)	0,044
25-29,9	319 (100)	134 (42)	79 (24,7)	60 (18,8)	26 (8,1)	18 (5,6)	2 (0,6)	
30-39,9	166 (100)	79 (47,6)	43 (25,9)	18 (10,8)	17 (10,3)	9 (5,4)	0 (0)	
>40	15 (100)	5 (33,3)	10 (66,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

4.4.5 Análisis descriptivo de la modalidad de tratamiento utilizada en función de la localización, el tamaño de la litiasis y los niveles de atenuación de las mismas (UH)

En la Tabla 41-43 se muestra el tratamiento empleado en función de la localización de la litiasis.

Tabla 41. Tratamiento en general en la serie, en todas las renales y todas las ureterales

Tratamiento	Total n (%)	Renal n (%)	Ureteral n (%)	Valor p
LEOC	328 (45,4)	232 (59,9)	91 (28,6)	0,001
URS	178 (24,6)	58 (15)	117 (36,8)	
Expulsivo	113 (15,6)	10 (2)	98 (30,8)	
NLP	63 (8,7)	59 (15,2)	1 (0,3)	
Quimiolisis	38 (5,3)	25 (6,5)	11 (3,%)	
Cirugía clásica	3 (0,4)	3 (0,8)	0 (0)	
Total	723 (100)	387 (100)	318 (100)	

Tabla 42. Análisis de la modalidad de tratamiento de las litiasis renales en función del tamaño mayor o menor a 2 cm

	Renal ≤ 2cm n (%)	Renal > 2cm n (%)	Valor p
Total	307 (100)	80 (100)	0,242
LEOC	222 (72,3)	10 (12,5)	
URS	47 (15,3)	11 (13,8)	

	Renal ≤ 2cm n (%)	Renal > 2cm n (%)	Valor p
Expulsivo	10 (3,3)	0 (100)	
NLP	6 (2)	53 (66,3)	
Quimiolisis	22 (7,2)	3 (3,8)	
Cirugía clásica	0 (0)	3 (3,8)	

Tabla 43. Tratamiento de las litiasis ureterales en función del tamaño mayor o menor de 1cm

Tratamiento	≤ 1 cm n (%)	>1cm n (%)	Valor p
LEOC	66 (29,5)	25 (30,1)	0,137
NLP	0 (0)	1 (1,2)	
Expulsivo	89 (39,7)	9 (10,8)	
URS	69 (30,8)	48 (57,8)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	
Total	224 (100)	83 (100)	

Tabla 44. Análisis de la modalidad de tratamiento de las litiasis ureterales en función del tamaño mayor o menor a 2 cm

	Ureteral ≤ 2cm n (%)	Ureteral > 2cm n (%)	Valor p
Total	315 (100)	7 (100)	0,041
LEOC	93 (29,5)	0 (0)	
URS	110 (34,9)	7 (100)	
Expulsivo	99 (31,4)	0 (0)	
NLP	1 (0,3)	0 (0)	
Quimiolisis	12 (3,8)	0 (0)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	

En la Tabla 45 se reflejan las diferencias de las UH en los diferentes grupos de tratamiento indicado.

Tabla 45. Distribución de los niveles de atenuación (UH) en función del tratamiento indicado

Modalidad de tratamiento	Niveles de atenuación (UH) Media (IC95%)	Valor p
LEOC	937 (853-1021)	0,001
URS	911 (822-924)	
Expulsivo	726 (552-900)	
NLP	1000 (886-1113)	
Quimiolisis	416 (363-470)	

A continuación, en las Tablas 46-49 se analiza el tratamiento indicado en función de la localización (renal o ureteral) y el tamaño de la litiasis. En ningún caso se encontraron diferencias significativas.

Tabla 46. Tratamiento indicado en litiasis renales de menos de 2 cm en función de las UH

	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
Total	44 (100)	31 (100)	0,124
LEOC	14 (31,8)	17 (54,8)	
URS	18 (40,9)	12 (38,7)	
Expulsivo	0 (0)	0 (0)	
NLP	2 (4,5)	2 (6,5)	
Quimiolisis	10 (22,7)	0 (0)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	

Tabla 47. Tratamiento indicado en litiasis renales de más de 2 cm en función de las UH

	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
Total	23 (100)	16 (100)	0,182
LEOC	3 (13)	3 (18,8)	
URS	6 (26,1)	2 (12,5)	
Expulsivo	0 (0)	0 (0)	
NLP	12 (52,2)	11 (68,8)	
Quimiolisis	2 (8,7)	0 (0)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	

Tabla 48. Tratamiento indicado en litiasis ureterales de menos de 1 cm en función de las UH

	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
Total	30 (100)	8 (100)	0,123
LEOC	6 (20)	1 (12,5)	
URS	12 (40)	5 (62,5)	
Expulsivo	0 (0)	0 (0)	
NLP	0 (0)	0 (0)	
Quimiolisis	3 (10)	0 (0)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	

Tabla 49. Tratamiento indicado en litiasis ureterales de más de 1 cm en función de las UH

	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
Total	8 (100)	10 (100)	0,124
LEOC	2 (25)	3 (30)	
URS	2 (25)	6 (60)	
Expulsivo	0 (0)	0 (0)	
NLP	0 (0)	1 (10)	
Quimiolisis	2 (25)	0 (0)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	

Hubo 7 casos de litiasis ureteral de más de 2cm, tratadas todas con URS.

4.4.6 Análisis descriptivo del empleo de la LEOC

De los 328 pacientes tratados con LEOC (45,4% del total de la serie), se dispuso de información en cuanto a frecuencia de disparo y número de ondas en 313 casos (95,4%). La frecuencia de disparo empleada con más frecuencia fue 90 (en 126 casos, el 38,4%), seguida de 120 (en 108 casos, 32,9%). En 67 casos se indicó una frecuencia de 60 (20,4%) y en 12 casos (3,7%) una frecuencia de 100. En 15 casos (4,6%) no se recogió este dato. En cuanto al número de ondas aplicadas, la media fue 4333,8 (IC95 4143,8; 4515,9). En 182 pacientes (58%) el tratamiento fue de menos o 3500 ondas y a 131pacientes (40%) se les indicaron más de 3500 ondas. En 81 pacientes (el 24,7% de todas las LEOC), de hecho, se indicaron 7000 ondas. La LEOC se realizó con mórnicos (petidina) en 242 casos (74,1%) y con sedación en 77 casos (23,5%).

En este grupo de LEOC se incluyeron 191 hombres (el 58,2% de las LEOC) y 137 mujeres (41,8%). La edad media de los pacientes de este grupo fue de 53,5 años (IC95 51,9; 55,0). En 175 casos la litiasis fue izquierda (53,4%) y en 130 casos derecha (39,6%); 23 pacientes a quienes se indicó LEOC (7%) presentaron litiasis bilateral. El IMC medio en este grupo fue de 27,37 kg/m² (IC95 26,8; 27,8) y en la Tabla 50 se recoge la distribución de los pacientes al agruparlos por IMC.

Tabla 50. IMC en los pacientes tratados con LEOC

IMC kg/m ²	n (%)
<25	106 (32,3)
25-29,9	134 (40,9)
30-39,9	79 (24,1)
>40	5 (1,5)
Total	328 (100)

En la Tabla 51 se reflejan las características de las litiasis tratadas con LEOC. Respecto a la superficie de las mismas, 253 casos (77,1%) fueron menores de 100 mm², 57 casos (17,4%) entre 100-200 mm², y 18 casos (5,5%) mayores de 200 mm².

Tabla 51. Características de las litiasis tratadas con LEOC

	Media (IC95%)
Diámetro mayor (mm)	14,9 (11,8-18,8)
Superficie media (mm²)	175,1 (81,9-321,6)
UH	933,1 (826,5-1036,6)
Distancia piel-cálculo (cm)	10,8 (9,9-11,7)

En la Tabla 52 se recoge la localización de las litiasis.

Tabla 52. Localización de las litiasis tratadas con LEOC

	n (%)
Cáliz superior	20 (6,1)
Cáliz medio	30 (9,1)
Cáliz inferior	53 (16,2)
Pelvis renal	97 (29,6)
Uréter lumbar	66 (20,1)
Uréter iliaco	5 (1,5)
Uréter pelviano	20 (6,1)
Varias renales	32 (9,8)
Renales + uréter	5 (1,5)
Varias ureterales	0 (0)
Total	328 (100)

Respecto a la composición de las litiasis en las que se indicó LEOC, 291 casos eran cálcicas (88,7%), 15 casos (4,6%) mixta, 8 casos (2,4%) infectiva y 5 (1,5%) úricas.

Sólo 55 pacientes (16,8%) precisaron de derivación urinaria previa a la LEOC, mientras que 273 pacientes (83,2%) no la necesitaron. Dicha derivación se realizó con JJ en 50 casos y nefrostomía en los 5 restantes. Sólo 17 pacientes (5,2%) presentaron urinocultivos positivos. De ellos, la distribución de bacterias fue: 10 E. coli, 1 E. coli BLEE, 4 Proteus, 1 Enterococo y 1 Serratia.

4.4.7 Análisis descriptivo del empleo de la Ureterorrenoscopia

Se realizó tratamiento mediante URS a 178 pacientes (24,6%), de los cuales 116 casos (65,2%) fueron semirrígidos y 62 casos (34,8%) fueron flexibles. En este grupo de URS se incluyeron 93 hombres (el 52,2% de las URS) y 85 mujeres (47,8%). En todos los casos la fuente de fragmentación fue Laser Holmium. En 173 casos (97,2%) se realizó fragmentación de la litiasis. En 5 pacientes (2,8%) se extrajo la litiasis sin fragmentar. De estas cinco, 4 fueron semirrígido y

una flexible. La anestesia general fue la modalidad más utilizada, en 140 pacientes (78,7%) y la locorreional en 38 (21,3%). La edad media de los pacientes de este grupo fue de 56,4 años (IC95% 48,3; 64,2). En 97 casos la litiasis fue izquierda (541%) y en 73 casos derecha (41%). En la Tabla 53 se muestra la distribución de pacientes en función del IMC por grupos.

Tabla 53. IMC en litiasis tratadas con URS

IMC kg/m²	n (%)
<25	45 (25,3)
25-29,9	79 (44,4)
30-39,9	43 (24,2)
>40	10 (5,6)
Total	178 (100)

En el caso de litiasis renales se empleó siempre la URS flexible, y en las ureterales la URS semirrígida. La única excepción fue 1 caso de litiasis renal tratada con URS semirrígido, debido a que estaba ubicada en la pelvis renal. En lo que respecta a la composición, las litiasis tratadas mediante URS fueron cálcicas en 150 casos (84,3%), úricas y mixtas en 11 casos cada una (6,2% cada una) y cistina e infectivas 1 cada una (0,6%).

Un total de 51 pacientes (28,7%) precisaron de derivación previa a la URS, mientras que 127 pacientes (71,3%) no la necesitaron. Dicha derivación se realizó con JJ en 47 casos (26%), con nefrostomía en 3 casos y con ambos en 1 paciente. Tal y como se recoge en la Tabla 54. No hubo diferencias en la necesidad de derivación previas a la cirugía entre las URS semirrígidas y las flexibles.

Tabla 54. Necesidad de derivación previa en función del tipo de URS

	URS semirrígida n (%)	URS flexible n (%)	Valor p
Sin necesidad de derivación urinaria	82 (70,7)	45 (72,6)	0,927
Con necesidad de derivación urinaria	34 (29,3)	17 (27,4)	
Total n (%)	116 (100,0)	62 (100,0)	

Sólo 7 pacientes (3,9%) presentaron urinocultivos positivos (4 E. coli, 2 Klebsiella y 1 S. Aureus).

4.4.8 Análisis descriptivo del empleo del Tratamiento expulsivo

Se prescribió tratamiento expulsivo en 113 pacientes (15,6%). De ellos, se empleó tratamiento con alfabloqueantes en 74 casos (65,5%), alfabloqueante junto con AINE en 32 (28,3%) y AINE aislado en 7 (6,2%). En ningún caso se emplearon calcioantagonistas. Del total

de pacientes, 79 fueron hombres (69,9%) y 34 mujeres (30,1%). La edad media fue de 51,73 años (IC95% 49-54,4). En 62 pacientes existía antecedente personal de litiasis (54,9%) y en 29 casos antecedente familiar (25,7%). El IMC medio fue de 26,7 (IC95% 26,1-27,4). En la Tabla 55 se recoge la distribución de pacientes por grupos de IMC y en la Tabla 56 las características de las litiasis.

Tabla 55. IMC en litiasis tratadas con Tratamiento expulsivo

IMC kg/m²	n (%)
<25	32 (28,3)
25-29,9	60 (53,1)
30-39,9	18 (15,9)
>40	0 (0)
Total	113(100)

Tabla 56. Características de las litiasis tratadas con Tratamiento expulsivo

	Media (IC95%)
Diámetro mayor (mm)	6,1 (5,7-6,6)
Superficie media(mm²)	22,03 (18,8-25,4)
UH	726,8 (578,9-876,7)
Distancia piel-cálculo (cm)	13,1 (9,8-15,8)

En 9 casos la litiasis fue bilateral (8%), en 52 pacientes derecha y 52 izquierda (46% cada uno). No hubo ningún cultivo positivo, ya que en 78 casos fue negativo (69,9%), y en el resto, 35, no se dispuso de información al respecto. Precisaron derivación urinaria previa al tratamiento 6 pacientes (5,3%), todos ellos con catéter JJ. La composición de las litiasis fue cálcica en 105 pacientes (92,9%), úrica en 5 pacientes (4,4%) y mixta en 3 pacientes (2,7%). En la Tabla 57 se refleja la localización de las litiasis. La mayoría fueron litiasis de uréter pelviano.

Tabla 57. Localización de litiasis tratadas con Tratamiento expulsivo

	n (%)
Cáliz superior	1 (0,9)
Cáliz medio	1 (0,9)
Cáliz inferior	3 (2,7)
Pelvis renal	0 (0)
Uréter lumbar	24 (21,2)
Uréter ilíaco	6 (5,3)
Uréter pelviano	67 (59,3)
Varias renales	5 (4,4)
Renales + uréter	5 (4,4)
Varias ureterales	1 (0,9)
Total	113 (100)

4.4.9 Análisis descriptivo del empleo de la NLP

Se realizó NLP en 63 pacientes (8,7 %). La edad media de los pacientes de este grupo fue de 56 años (IC95% 53,2-58,7), siendo 31 hombres (49,2%) y 32 mujeres (50,8%). El IMC medio fue de 28,7 (IC95% 27,3-30,3). A continuación se refleja en la Tabla 58 la distribución por grupos de peso.

Tabla 58. IMC en litiasis tratadas con Nefrolitotomía Percutánea

IMC kg/m ²	n (%)
<25	17 (27)
25-29,9	26 (41,3)
30-39,9	17 (27)
>40	0 (0)
Total	63 (100)

La litiasis fue izquierda en 34 pacientes (54%) y derecha en 22 casos (34,9%). En la Tabla 59 se recogen las características de las litiasis tratadas con NLP y en la Tabla 60 la localización de las mismas. Respecto al tamaño, cabe destacar que en 58 pacientes (92,1%) la litiasis fue mayor de 200 mm².

Tabla 59. Características de las litiasis tratadas con Nefrolitotomía Percutánea

	Media (IC95%)
Diámetro mayor (mm)	40,1 (34,8-45,9)
Superficie media (mm ²)	983,2 (697,2-1356,6)
UH	1000,3 (902,6-1114,5)
Distancia piel-cálculo (cm)	11,8 (10,7-13,1)

Tabla 60. Localización de litiasis tratadas con Nefrolitotomía Percutánea

Localización	n (%)
Cáliz superior	0 (0)
Cáliz medio	0 (0)
Cáliz inferior	4 (6,3)
Pelvis renal	17 (27,0)
Uréter lumbar	1 (1,6)
Uréter ilíaco	0 (0)
Uréter pelviano	0 (0)
Varias renales	38 (60,3)
Renales + uréter	3 (4,8)
Varias ureterales	0 (0)
Total	63 (100)

La composición de las litiasis tratadas mediante NLP fue cálcica en 29 pacientes (46%), mixta en 19 (30,2%), infectiva en 12 (19%) y úrica en 3 (4,8%). Presentaron urinocultivo positivo 13 pacientes (20,6%). De ellos, 1 fue Citrobacter, 4 E. coli, 1 Enterococo, 1 Klebsiella y 6 Proteus.

Se practicó NLP estándar en 40 casos (63,5%), NLP combinada flexible (ECIRS, cirugía endoscópica combinada con nefroscopia flexible o con URS flexible) en 15 casos (23,8%),

combinada con URS semirrígida en 7 casos (11,1%) y miniperc en 1 paciente (1,6%). El modo de dilatación más empleado fue la dilatación con balón neumático de alta presión (49 casos, 77,8%). Se emplearon dilatadores Amplatz en 8 casos (12,7%) y ambos en 6 casos (9,5%). Se realizó punción con ecografía en 49 casos (77,8%) y con escopia en 14 casos (22,2%). En cuanto a la posición del paciente, la NLP se realizó en supino en 62 pacientes (98,4%) y en prono en 1 caso (1,6%). Como fuente de fragmentación, se empleó litotricia mecánica balística en 52 pacientes (82,5%), litotricia mecánica balística combinada con la ultrasónica en 10 casos (15,9%) y en un paciente (1,6%) se utilizó el laser Holmium. No precisaron derivación urinaria previa 51 casos (81%), mientras que 12 pacientes (19%) sí que lo necesitaron. De ellos, a 10 (15,8%) se les colocó JJ y a 2 (3%) nefrostomía.

4.4.10 Análisis descriptivo del empleo de la Quimiolisis

Se empleó tratamiento alcalinizante en 38 pacientes (5,3%). En todos los casos fue un tratamiento oral. En nuestra serie ningún paciente recibió tratamiento acidificante. La edad media de los pacientes fue de 59,9 años (IC95% 54,4-65,5). Fueron 22 hombres (57,9%) y 16 mujeres (42,1%). El IMC medio fue 27,6 kg/m² (IC95% 26,3-39), y la distribución por categorías de peso se recoge en la Tabla 61.

Tabla 61. IMC de las litiasis tratadas mediante quimiolisis

IMC kg/m ²	n (%)
<25	9 (23,7)
25-29,9	18 (47,4)
30-39,9	9 (23,7)
>40	0 (0)
Perdidos	2 (5,3)
Total	38 (100)

De los pacientes tratados con Quimiolisis sólo 9 (23,7%) eran diabéticos. En este grupo la mayoría de los pacientes llevaban una vida sedentaria, realizando nada de actividad física o 1 sesión de ejercicio semanal 27 pacientes (70%). La litiasis era derecha en 16 casos e izquierda en otros 16 (42,1% cada uno). En 6 casos la litiasis fue bilateral (15,8%). La descripción de las características de las litiasis se muestra en la Tabla 62.

Tabla 62. Características de las litiasis tratadas con Quimiolisis

	Media (IC95%)
Diámetro mayor (mm)	11,2 (8,4-13,7)
Superficie media(mm²)	93,7 (53,3-145,7)
UH	416,8 (372-467,5)
Distancia piel-cálculo (cm)	11,7 (10,4-12,9)

En 30 pacientes (78,9%) la litiasis era menor de 100, en 3 pacientes (7,9%) era entre 100-200 y en 5 pacientes (13,2%) mayor de 200. En la Tabla 63 se recoge la distribución de las litiasis en función de la localización:

Tabla 63. Localización de las litiasis tratadas con quimiolisis

Localización	n (%)
Cáliz superior	1 (2,6)
Cáliz medio	3 (7,9)
Cáliz inferior	8 (21,1)
Pelvis renal	7 (18,4)
Uréter lumbar	6 (15,8)
Uréter iliaco	1 (2,6)
Uréter pelviano	3 (7,9)
Varias renales	6 (15,8)
Renales + uréter	2 (5,3)
Varias ureterales	1 (2,6)
Total	38 (100)

Todas las litiasis de este grupo eran de ácido úrico. No precisaron derivación previa 25 pacientes (65,8%), mientras que sí lo hicieron 13 pacientes (24,2%). De ellos, 11 con JJ (29%) y 2 (5%) con nefrostomía. Sólo 1 paciente (2,6%) presentó cultivo positivo a *Candida Albicans*.

4.4.11 Análisis descriptivo del empleo de la cirugía clásica

En este grupo hubo sólo 3 enfermos (0,4%), todos ellos con litiasis coraliformes. La mediana de superficie fue de 1343 mm² (rango 824,7-1374,5). La mediana de edad fue 41 años (rango 38-47) y la mediana de IMC fue 25,5 kg/m² (rango 22,5-26,7). El abordaje fue por lumbotomía clásica y extracción de las litiasis, asociando en 1 de los casos una heminefrectomía por tratarse de un hemirriñón anulado. Un paciente (33%) llevó derivación urinaria antes de la cirugía (nefrostomía).

En todos los casos existió un cultivo de orina positivo, dos para *Proteus* y uno para *Klebsiella*. Dos de las tres litiasis fueron infectivas y una mixta.

4.5 Análisis de la adherencia a las guías europeas en las indicaciones terapéuticas del tratamiento de la litiasis urinaria

4.5.1 Análisis de la adherencia a las guías clínicas en la indicación de Quimiolisis

Se indicó tratamiento alcalinizante en 38 pacientes (5,3% del total de la muestra). En todos los casos fue un tratamiento oral con citrato potásico o bicarbonato sódico. No hubo ningún caso de acidificación. Todas las litiasis tratadas con quimiolisis fueron de ácido úrico. Sin embargo, no todas las litiasis de ácido úrico fueron tratadas, de entrada, como tratamiento primario, con quimiolisis. En la Tabla 64 se muestra el tratamiento empleado en la totalidad de litiasis de ácido úrico, así como el porcentaje de adherencia a las guías de recomendación.

Tabla 64. Modalidad de tratamiento indicado en las litiasis de ácido úrico

Tipo de tratamiento	n (%)	Adherencia a las guías
Quimiolisis (tratamiento recomendado)	38 (61,3)	61,3% de adherencia
Litotricia extracorpórea	5 (8,1)	38,7% de no adherencia
Nefrolitotomía percutánea	3 (4,8)	
Tratamiento expulsivo	5 (8,1)	
Ureterorenoscopia	11 (17,7)	
Cirugía Clásica	0 (0)	
Total	62 (100)	

4.5.2 Análisis de la adherencia a las guías clínicas en la indicación terapéutica de las litiasis renales

Tal y como se indicó en Material y Métodos, las quimiolisis se excluyeron, incluyendo en este apartado el resto, que requerían otro tratamiento diferente.

A) Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de cáliz inferior

En este grupo de pacientes (85 casos) sólo 11 necesitaron derivación urinaria previa al tratamiento (11,8%). En todos aquellos casos en que se requirió derivación urinaria, ésta fue mediante JJ. En la Tabla 65 se recoge el tratamiento indicado en el conjunto de litiasis renales de cáliz inferior.

Tabla 65. Tratamiento de las litiasis renales de cáliz inferior

Tratamiento	n (%)
LEOC	53 (62,4)
URS	25 (29,4)
Expulsivo	3 (3,5)
NLP	4 (4,7)
Cirugía abierta	0 (0)

Tratamiento	n (%)
Total	85 (100)

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de cáliz inferior de < 1cm

El tratamiento empleado en estos casos se recoge en la Tabla 66. Sólo en 3 pacientes se dispuso de información acerca de los niveles de atenuación, por lo el análisis de la modalidad de tratamiento en función de este parámetro resulta difícil.

Tabla 66. Tratamiento de litiasis de cáliz inferior <1cm

Tratamiento	Total n (%)	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	28 (80)	1 (50%)	1 (100)	0,5
URS	4 (11,4)	1 (50%)	0 (0)	
Expulsivo	3 (8,6)	0 (0)	0 (0)	
NLP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Total	35 (100)	2 (100)	1 (100)	

La adherencia fue de 91,4% para la primera indicación (LEOC o RIRS), 0% para la segunda indicación (NLP) y 8,6% para la terapia expulsiva, que no se contempla como tratamiento de este tipo de litiasis.

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de cáliz inferior de 1-2cm

El tratamiento empleado en estos casos se recoge en la Tabla 67. Al realizar el análisis en función de los niveles de atenuación, se constató que sólo en 20 casos se había recogido dicha información. Asumiendo la limitación de los resultados por sólo disponer de 20 casos, el tratamiento más frecuente independientemente de las UH fue la RIRS.

Tabla 67. Tratamiento de litiasis renales de cáliz inferior 1-2 cm

Tratamiento	n (%)	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	24 (52,2)	1 (10)	1 (10)	0,1
URS	19 (41,3)	8 (80)	8 (80)	
Expulsivo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
NLP	3 (6,5)	1 (10)	1 (10)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tratamiento	n (%)	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
Total	46 (100)	10 (100)	10 (100)	

Dado que en función de la existencia o no de factores desfavorables para la LEOC, el tratamiento de primer nivel aceptado puede ser tanto la LEOC como el endoscópico (con URS o NLP), la adherencia fue de 100%.

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de cáliz inferior de >2 cm

Los cuatro casos de litiasis de estas características fueron cálcicos. El tratamiento empleado en estos casos se recoge en la Tabla 68. En este grupo de pacientes sólo se disponía de las UH de dos casos (ambos menores de 1000).

Tabla 68. Tratamiento de litiasis de cáliz inferior >2cm

Tratamiento	n (%)	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	1 (25)	0 (0)	Sin información disponible	No realizada
URS	2 (50)	1 (50)		
Expulsivo	0 (0)	0 (0)		
NLP	1 (25)	1 (50%)		
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)		
Total	4 (100)	2 (100)		

La adherencia fue de 25% para la primera indicación (la NLP), y de un 75% para la segunda indicación (LEOC o RIRS). El caso tratado con LEOC fue una litiasis con un IMC de 32, y se trató con LEOC como paso previo a un posterior RIRS.

B) Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior

El tratamiento empleado en estos casos se recoge en la Tabla 69.

Tabla 69. Tratamiento de litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior

Tratamiento	n (%)
LEOC	147 (77)
URS	25 (13,1)
MET	2 (1)
PCNL	17 (8,9)

Tratamiento	n (%)
Cirugía clásica	0 (0)
Total	191 (100)

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior de < 1cm

El tratamiento empleado en estos casos se recoge en la Tabla 70.

Tabla 70. Tratamiento de litiasis renales diferentes a cáliz inferior <1cm

Tratamiento	n (%)	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	62 (92,5)	3 (75)	3 (100)	0,47
URS	3 (4,5)	1 (25)	0 (0)	
MET	2 (3)	0 (0)	0 (0)	
PCNL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Total	67 (100)	4 (100)	3 (100)	

La adherencia fue de 97% para la primera indicación (la LEOC o RIRS), y de un 0% para la segunda indicación (NLP). Existe un 3% de pacientes tratados con terapia expulsiva, lo cual no es recomendado para este tipo de litiasis.

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior de 1-2 cm

El tratamiento empleado en estos casos se recoge en la Tabla 71.

Tabla 71. Tratamiento de litiasis de localización diferente a cáliz inferior de 1-2 cm

Tratamiento	n (%)	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	81 (81)	Sin información disponible		
URS	16 (16)			
MET	0 (0)			
PCNL	3 (3)			
Cirugía clásica	0 (0)			
Total	100 (100)			

La adherencia fue de 100% para la primera indicación (LEOC, RIRS o NLP).

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior de >2 cm

El tratamiento empleado en estos casos se recoge en la Tabla 72.

Tabla 72. Tratamiento de litiasis renales de localización diferente a cáliz inferior de >2cm

Tratamiento	n (%)	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	4 (16,7)	12 (30,7)	15 (48,3)	0,21
URS	6 (25)	14 (35,8)	5 (12,8)	
Expulsivo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
NLP	14 (58,3)	13 (33,5)	11 (35,4)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Total	24 (100)	39 (100)	31 (100)	

La adherencia fue de 58,3% para la primera indicación (la NLP), y de un 41,7% para la segunda indicación (LEOC o RIRS).

4.5.3 Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis ureterales

A) Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis de uréter lumbar

En las Tablas 77-80 se recoge el tratamiento de la litiasis de uréter lumbar. En 1 caso (0,8%) se realizó una NLP, con acceso anterógrado al uréter lumbar, ya que la litiasis estaba incrustada y no permitía el abordaje retrógrado.

Tabla 73. Tratamiento de las litiasis de uréter lumbar en conjunto y por tamaños

Tratamiento	Total n (%)	≤ 1cm n (%)	> 1cm n (%)	Valor p
LEOC	66 (53,2)	46 (55,4)	20 (48,8)	0,47
NLP	1 (0,8)	0 (0)	1 (2,4)	
Expulsivo	24 (19,4)	20 (24,1)	4 (9,8)	
URS	33 (26,6)	17 (20,5)	16 (39)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Total	124 (100)	83 (100)	41 (100)	

Tabla 74. Tratamiento indicado en litiasis de uréter lumbar según las UH

Tratamiento	Total n (%)	≤ 1000UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	66 (53,2)	5 (33,3)	4 (50)	0,097
NLP	1 (0,8)	0 (0)	1 (12,5)	
Expulsivo	24 (19,4)	4 (26,6)	0 (0)	

Tratamiento	Total n (%)	≤ 1000UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
URS	33 (26,6)	6 (40)	3 (37,5)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Total	124 (100)	15	8	

Tabla 75. Tratamiento indicado en litiasis de uréter lumbar y menos de 1cm según las UH

Tratamiento	Total n (%)	≤ 1000UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	46 (55,4)	3 (30)	1 (100)	0,145
NLP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Expulsivo	20 (24,1)	3 (30)	0 (0)	
URS	17 (20,5)	4 (40)	0 (0)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Total	83 (100)	10 (100)	1 (100)	

Tabla 76. Tratamiento indicado en litiasis de uréter lumbar y más de 1cm según las UH

Tratamiento	Total n (%)	≤ 1000UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	20 (48,8)	2 (40)	3 (50)	0,131
NLP	1 (2,4)	0 (0)	1 (16,7)	
Expulsivo	4 (9,8)	1 (20)	0 (0)	
URS	16 (39)	2 (40)	2 (33,3)	
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Total	41 (100)	5 (100)	6 (100)	

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis de uréter lumbar de menos o igual a 1cm

En nuestra serie vemos que sumando los pacientes tratados con LEOC y URS suman 75,9%. Por tanto, en un 75,9% se usaron las dos indicaciones recogidas en las guías como primera opción; además, en el 24,1% se usó tratamiento expulsivo, por ser litiasis de pequeño tamaño. Por lo tanto, la adherencia a las guías de recomendación es del 100%.

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis de uréter lumbar de > 1cm

Se trataron con URS retrógrada un 39%, y con URS anterógrada un 2,4%, por lo que un 41,4% de los casos siguieron la recomendación de las guías en cuanto a la primera opción terapéutica. Si les sumamos el 9,8% de tratamiento expulsivo, se alcanza un 51,2%. El 48,8% se trataron con la segunda opción terapéutica (la LEOC).

B) Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis de uréter distal (pelviano)

En la Tabla 81-83 se recoge el tratamiento indicado en las litiasis de uréter distal, tanto en general como por tamaños.

Tabla 77. Tratamiento de las litiasis de uréter distal en conjunto y por tamaños

Tratamiento	Total n (%)	≤ 1cm n (%)	> 1cm n (%)
LEOC	20 (13,5)	16 (13,6)	4 (13,3)
NLP	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Expulsivo	67 (45,3)	63 (53,4)	4 (13,3)
URS	61 (41,2)	39 (33,1)	22 (73,3)
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	148 (100)	118 (100)	30 (100)

Tabla 78. Tratamiento de las litiasis de uréter distal de menos de 1cm en función de las UH

Tratamiento	Total n (%)	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	16 (13,6)	16 (13,6)	0 (0)	No calculado
NLP	0 (0)	0 (0)		
Expulsivo	63 (53,4)	63 (53,4)		
URS	39 (33,1)	39 (33,1)		
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)		
Total	118 (100)	118 (100)		

Tabla 79. Tratamiento de las litiasis de uréter distal de más de 1cm en función de las UH

Tratamiento	Total n (%)	< 1000 UH n (%)	> 1000 UH n (%)	Valor p
LEOC	4 (13,3)	4 (13,3)	0 (0)	No calculado
NLP	0 (0)	0 (0)		
Expulsivo	4 (13,3)	4 (13,3)		
URS	22 (73,3)	22 (73,3)		
Cirugía clásica	0 (0)	0 (0)		
Total	30 (100)	30 (100)		

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis de uréter distal y <1cm

La adherencia fue de 46,7% para la primera indicación (la LEOC y la URS).

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis de uréter distal y >1cm

La adherencia fue de 73,3% para la primera indicación (la URS), y de un 13,3% para la segunda indicación (LEOC). Llama la atención que en 4 pacientes con litiasis de más de 1cm (13,3%) se indicara tratamiento expulsivo.

4.5.4 Evaluación de la adherencia global a las guías de recomendación

A continuación, en la Tabla 84 se recoge a modo de resumen la adherencia a las guías de recomendación en las diferentes localizaciones y tamaños litiasicos.

Tabla 80. Adherencia global a las guías europeas de urología en función de la localización

	Adherencia a 1ª indicación (%)	Adherencia a 2ª indicación (%)
Quimiolisis	61,3	No procede
Renal Cáliz inferior < 1cm	91,4	0
Renal Cáliz inferior 1-2cm	100	0
Renal Cáliz inferior > 2cm	25	75
Renal diferente a cáliz inferior < 1cm	97	0
Renal diferente a cáliz inferior 1-2cm	100	0
Renal diferente a cáliz inferior > 2cm	58,3	41,7
Ureteral lumbar < 1 cm	75,9	24,1
Ureteral lumbar > 1 cm	41,4	48,8
Ureteral distal < 1 cm	46,7	No procede
Ureteral distal > 1 cm	73,3	13,3

5. Discusión

5.1 Análisis comparativo de las características de la muestra con otras poblaciones publicadas en la literatura científica.

5.1.1 Análisis de las características de los pacientes

5.1.1.1 Análisis de los pacientes por edad y por sexo

La edad media obtenida en nuestra población, que fue de 54,48 años (IC95% 53,48-55,47), es similar a la publicada en el estudio sobre la población de Florencia (52,9 años con una DS de 19,9 años) (Croppi 2012), y algo mayor a la publicada en el estudio de Scales de 48,1 años (IC95% 47,9- 48,2) (Scales 2007). Al igual que en el resto de estudios, esta edad está en el rango de edad de máxima incidencia de litiasis.

El diagnóstico de litiasis con indicación de tratamiento activo mostró en nuestro estudio una distribución similar en hombres y mujeres en cuanto a la edad media de aparición (54,41 años en hombres y 54,57 en mujeres). Estos resultados también son similares a los de la bibliografía, aunque reflejan una edad media mayor tanto en hombres como en mujeres en nuestro estudio con respecto a los publicados en el trabajo de Rochester (44,8 años en hombres, y 40,9 en mujeres) (Johnson 1979).

En la revisión de Romero encontraron mayor incidencia de litiasis en hombres que en mujeres (Romero 2010). En cambio, Urbano et al encontraron en la Comunidad Valenciana una mayor prevalencia de litiasis urinaria en las mujeres, así como un incremento con la edad de la misma en las mujeres, hasta los 45 años, edad en la que se igualó con los varones. Posteriormente, a partir de los 60 años, la litiasis fue más frecuente en varones. Esta diferencia observada con los estudios previos podría ser debido a que en nuestro estudio se evaluaron sólo pacientes con indicación activa de tratamiento.

La prevalencia de litiasis urinaria se incrementa con la edad, según la revisión de Romero, en Alemania, Islandia, Irán, Italia, Grecia, Turquía y Estados Unidos (Romero 2010). Al analizar la incidencia por grupos de edad, en los estudios existentes hasta la fecha, se ha visto un pico subiendo desde los 40 a los 49 años (excepto para las mujeres japonesas, en las que el pico se da entre los 50-59 años) (Romero 2010). En Japón (uno de los países mejor estudiados en cuanto a epidemiología de la litiasis urinaria) la incidencia de litiasis se ha incrementado en todas las franjas de edad (excepto en las tres primera décadas) y el pico máximo de litiasis se ha desplazado

tanto en hombres como mujeres a edades más altas. Desde 1965 a 1995 la población japonesa ha envejecido. Paralelamente, la incidencia de litiasis ajustada por edad subió de 54,2 a 68,9 (Yoshida 1999). En el caso de pacientes de más de 60 años, la incidencia ha crecido desde el 7,1% en 1965 a 23,1% en 1995. Esto coinciden con Gentle (Gentle 1997), quien observó que en este grupo de edad (>65 años) se aglutinaban el 12% de todas las litiasis. Similares resultados fueron publicados por Croppi, quien observó un incremento de la prevalencia paralelo a la edad, hasta la década de los 60, descendiendo posteriormente (Croppi 2012). Datos similares también fueron publicados por Prezioso en 2014, observando que tanto la prevalencia como la incidencia fueron mayores entre los 65-74 años (6,71%) (Prezioso 2014). Una de las explicaciones al aumento de la litiasis con la edad es el incremento paralelo de comorbilidades como la diabetes o el síndrome metabólico. Del mismo modo, en algunas poblaciones el IMC es mayor en rangos de población mayores con respecto a los jóvenes.

El ratio de sexos oscila en las publicaciones entre 2,5:1 en Japón a 1,15:1 en Irán (Fujita 1979). Ahora bien, en algunos rangos de edad la ratio hombre:mujer se invierte (14-24 años en Alemania, 21-30 años en Milán, 60-79 años en Corea, 20-29 años en Estados Unidos; en Grecia en <20 años, en 30-39 años y en 50-59 años). La ratio de litiasis tratadas entre hombres y mujeres ha cambiado en Estados Unidos desde 1,7:1 en 1997 a 1,3:1 en 2002 (datos similares a los de nuestro estudio, con un 1,36:1) (Scales 2007). El incremento en los factores de riesgo metabólicos se relaciona con el incremento del índice de masa corporal y la obesidad, que a su vez se han relacionado claramente con la enfermedad litiásica recurrente (Ekeruo 2004; Maalouf 2004). Tanto la obesidad como la enfermedad litiásica han sido, clásicamente, más frecuentes en hombres que en mujeres. El incremento en los últimos años de la obesidad en las mujeres podría explicar el rápido aumento de la litiasis en las mismas, así como la reducción de la ratio hombre:mujer. Además, deben de existir otros factores metabólicos, ya que comparando el riesgo de litiasis entre obesos y normopesos, en el caso de hombres es 1,27 mayor, pero en el caso de mujeres es 2,09 veces (Taylor 2005a).

En el grupo de pacientes incluidos en el estudio la ratio hombre:mujer que fue 1,36:1. La distribución por sexos en la población general sobre la que se ha desarrollado este trabajo (4.563.377 habitantes) fue, según los datos del INE y de la Encuesta de Salud de la Comunidad Valenciana de 2010 (realizada por la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana) 49,6% hombres y 50,4% mujeres (ratio hombre:mujer de 1:1,02). Por tanto, mientras que en la población sujeta a estudio existe una mayor proporción de mujeres, entre los pacientes afectos de litiasis con indicación de tratamiento activo se observó una mayor proporción de hombres que de mujeres. Esta proporción de hombre:mujer es opuesta a la publicada por Cano-Castiñeira en 2014 en su estudio de prevalencia de litiasis en Andalucía (0,93) (Cano-Castiñeira 2014). Teniendo en cuenta las diferencias de diseño entre ambos trabajos, así como los criterios de

inclusión de los pacientes, nuestro resultado se aproxima más a la evidencia científica, que de forma global manifiesta que la litiasis es más frecuente, en términos globales, en el varón.

Al analizar la prevalencia de litiasis en función del sexo, los datos publicados son de alrededor de 8-19% en hombres y 3-5% en mujeres (Trinchieri 2008). En Estados Unidos la prevalencia de litiasis renal se estimó en 13% en los hombres y 7% en las mujeres (Pearle 2005a; Stamatelou 2003). En otro estudio posterior de Estados Unidos, la prevalencia en los hombres fue 10,6% (IC95% 9,4-11,9), y en las mujeres fue de 7,1% (IC95% 6,4-7,8), siendo la relación mujer-hombre (OR 0,63 IC95% 0,52 - 0,75) ($p < 0,001$) (Scales 2012). En Italia se encontró una prevalencia en hombres de 4,53% y en mujeres de 3,78% (Prezioso 2014). El riesgo de padecer una litiasis a lo largo de la vida en Japón fue de 4,3% para los hombres y de 1,8% para las mujeres en 1965. Esta cifra se duplicó en 1995, siendo de 9% para los hombres y 3,8% para mujeres (Yoshida 1999). El grupo de Scales publicó un incremento del 22% ($p = 0,001$) en la litiasis en mujeres, mientras que en los hombres no hubo cambios (Scales 2007).

En nuestro estudio no hemos podido analizar el perfil evolutivo de la ratio hombre:mujer, pues es un estudio transversal. Algunos estudios recientes sugieren que la prevalencia de la litiasis está incrementándose en los Estados Unidos tanto en hombres como en mujeres. Hay una relación “clásica” de prevalencia entre sexos de 3:1 entre hombres y mujeres, pero parece que esa relación está cambiando. Algunos estudios recientes sugieren que la diferencia entre hombres y mujeres se está adelgazando. En Japón, (donde la incidencia en hombres y mujeres fue 100,1 y 55,4 respectivamente) también se ha observado una reducción de dicho ratio, desde 2,8 en 1965 a 1,8 en 1995 (Yoshida 1999). En 2006 Lieske publicó que la tasa de litiasis sintomática entre hombres y mujeres había pasado de 3,2 (año 1970) a 1,3 (año 2000), aunque la tasa total de litiasis en ambos sexos había permanecido estable a lo largo de los últimos 30 años (Lieske 2006). En este mismo estudio se publicó que la proporción hombre-mujer descendió desde 3,1 (publicada por Johnson en 1979) a 1,3 durante los 30 años analizados ($p = 0,006$). En los hombres la máxima incidencia se localizó en la década 60-69 años, y en las mujeres hubo una meseta tras los 30 años. Scales publicó una prevalencia de litiasis en hombres de 10,6% y en mujeres de 7,1 (Scales 2012; Scales 2007). En el estudio de Croppi la prevalencia en hombres fue 8,5% y en mujeres 6,6%, no alcanzando la significación estadística (OR 1.29, IC95% 0,91-1,84; $p = 0.172$) (Croppi 2012). Cano-Castiñeira publicó una prevalencia global algo mayor en mujeres (16,5%) que en varones (16,2%) (Cano-Castiñeira 2014). A pesar de que no se alcanzó la significación estadística, la tendencia fue similar a otros trabajos que publican una reducción en las diferencias entre ambos sexos (Hesse 2003; Seitz 2013).

5.1.1.2 Análisis del IMC y su distribución por sexo

Se estima la prevalencia de la obesidad en la población adulta española en el 15,5% (en hombres 17,5% y en mujeres 13,2%), y la prevalencia del sobrepeso es de 39,2% (Aranceta-Bartrina 2005). Según la Encuesta de Salud de la Generalitat Valenciana, en el 2010 el 37,3% de la población adulta presentaba sobrepeso, y el 14,5% obesidad (datos similares a los de la década anterior). Existen notables diferencias entre los resultados de nuestro estudio al compararlos con los de la población general. Frente al 37,3% y el 14,5% de la población general, en nuestro estudio el 44,1% tenían sobrepeso y el 25,5% obesidad (IMC igual o mayor de 30, incluyendo tanto obesidad “normal” como mórbida). Por tanto, en nuestro grupo de pacientes con litiasis urinaria existieron más pacientes con sobrepeso y obesidad que en la población general. Este dato orienta a pensar que en nuestra subpoblación con litiasis candidata a tratamiento activo, la obesidad es un factor de riesgo.

Existen diferencias según el sexo en el porcentaje de personas con sobrepeso (45,4% de los hombres frente al 29% de las mujeres en la Encuesta de Salud). En nuestro estudio, separando a los casos de sobrepeso por sexo, observamos que un 48,7% de los hombres y un 37,9% de las mujeres tienen sobrepeso. En el grupo de obesos estas diferencias por sexo no son tan acusadas (15% en hombres y 13,7% en mujeres en la encuesta de salud de la Comunidad Valenciana, y 24,9% en hombres y 26,1% en mujeres en nuestro estudio). Por tanto nuestros datos van en consonancia con los de la población general, tanto en lo que se refiere a sobrepeso como a obesidad.

Numerosos estudios han demostrado que existe una estrecha relación entre la obesidad y la litiasis urinaria (además de con la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial, y el síndrome metabólico en general, así como con las complicaciones durante el embarazo).

El riesgo de formación de litiasis en personas con un IMC de 21-23 kg/m² frente a un IMC mayor o igual de 30 kg/m² fue de 30% en hombres (y casi el doble en mujeres). Del mismo modo, se ha demostrado que la ganancia de peso también incrementa el riesgo de formación de cálculos: una ganancia ponderal de 15,87 kg aumenta el riesgo de formación de cálculos un 40% en hombres y un 80% en mujeres. La relación de la obesidad con la litiasis se postula en que la obesidad se relaciona con una excreción aumentada de calcio y ácido úrico por parte del riñón, así como un descenso en el pH urinario debido a la excreción de ácidos no titulables por la orina (Ekeruo 2004; Maalouf 2004; Powell 2000).

Uno de los primeros trabajos acerca de la relación entre el IMC y la litiasis renal fue realizado por Curhan et al, quienes encontraron que tanto en hombres como en mujeres la prevalencia de litiasis estaba directamente relacionada con el IMC (Curhan 1998). Posteriormente Taylor publicó un riesgo relativo en mujeres con IMC superior a 35 kg/m² superior respecto a mujeres con IMC inferior a 30 kg/m² (Taylor 2005a). Semins publicó que

aunque en los obesos la litiasis era más frecuente (en todos los rangos de obesidad se evidenciaron más litiasis que en los normopesos), el riesgo de litiasis se estabilizó una vez alcanzado el IMC de 30 kg/m² (Semins 2010).

Scales et al publicaron una prevalencia en obesos de 11,2% (IC95% 10-12,3), en los sobrepeso de 9,2% (IC95% 7,9-10,5) y en los normopeso de 6,1% (IC95% 4,8-7,4) (p<0,001) (Scales 2012).

En España, en 2012 Sáenz et al publicaron una tendencia creciente lineal significativa entre el IMC y la multiplicidad litiásica (p=0,03). El análisis multivariante no mostró influencia del IMC sobre la recidiva litiásica. No encontraron relación entre el peso y el tamaño o composición de las litiasis (Sáenz 2012).

La hiperinsulinemia asociada con la obesidad modifica la composición urinaria. En los pacientes obesos se han publicado modificaciones en la excreción urinaria de calcio, oxalato, citrato y ácido úrico (Ekeruo 2004). La hipercalciuria derivada de la hiperglucemia se puede inhibir en modelos animales bloqueando la secreción pancreática de insulina (Wood 1983). Del mismo modo, la hiperinsulinemia con niveles normales de glucemia aumenta la fracción de excreción urinaria de calcio, así como la absorción intestinal del mismo (Rümenapf 1990). Ello, unido a la hiperoxaluria que se produce tras la ingesta de alimentos, supone un importante factor de riesgo para la formación de litiasis en los pacientes obesos. La resistencia a la insulina altera la producción de amonio por parte del riñón, lo que supone una acidificación del pH urinario (Hamm 1990; Kerstetter 1991; Maalouf 2004). Se ha demostrado que este cambio en el pH urinario guarda relación con la litiasis de ácido úrico, pero también está relacionado con una disminución en la producción de citrato. Por ello, de forma indirecta, constituye un factor de riesgo para la formación de litiasis. Todo ello unido a la mayor excreción de ácido úrico (Powell 2000) hace pensar en la relación estrecha entre la obesidad y la recidiva litiásica.

Sáenz (Sáenz 2012) no encontró diferencias en la probabilidad de recidiva entre los grupos estudiados, al contrario de los resultados de Lee (Lee 2008). Aunque no se alcanzó la significación estadística, sí que hubo cierta tendencia: 12% en el grupo de obesidad frente a 9,8% en el grupo bajo/normopeso.

5.1.1.3 Análisis de las comorbilidades asociadas y su distribución por sexo

En la población general la tasa de HTA fue en 2010 (según la encuesta de salud de la Comunidad Valenciana) de un 15,3% (16,6% en mujeres y 14,2% en hombres), inferior a la de nuestra muestra (32% en conjunto, 34,1% en los hombres y 29,1% en mujeres). La de dislipemia fue 13,1% (14,5% en mujeres y 11,9% en hombres), también inferior (en nuestra muestra 21,4% en general, 21,4% en hombres y 19% en mujeres). La diabetes fue 6,7% (6,5% en mujeres y 6,9%

en hombres), también menor (12,9% en toda nuestra muestra, 14,9% en hombres y 10,1% en mujeres).

La relación entre la nefrolitiasis y el síndrome metabólico ha sido ampliamente estudiada, y en nuestro trabajo se confirma que los pacientes presentaban en una elevada proporción factores relacionados con ambos. Estudios prospectivos con tres grandes cohortes han demostrado claramente un incremento del riesgo de litiasis urinaria con la obesidad, sobrepeso, diabetes y otros parámetros relacionados con el síndrome metabólico (Taylor 2005b). En el estudio de Scales de 2012, en el modelo multivariable encontraron relación estadísticamente significativa entre la litiasis y la gota, diabetes y obesidad (Scales 2012). La odds de litiasis renal fue 1,55 veces superior en los obesos respecto a los normopeso (OR: 1,55 ; IC95% 1,25–1,94), $p < 0,001$.

La incidencia de litiasis ha sido relacionada con la diabetes. A pesar de que ningún estudio prospectivo ha evaluado correctamente la asociación entre ambas patologías, existen varios estudios que sostienen esa relación, con una prevalencia de litiasis en los diabéticos de 21%, frente a 8% en los controles no diabéticos (Meydan 2003). Se ha encontrado asociación entre la incidencia de litiasis y el peso, índice de masa corporal y diabetes en el Health Professionals Follow-up Study y el Nurse's Health Study I and II (Taylor 2005b).

La diabetes tipo 2 se caracteriza por la resistencia a la insulina (Beck-Nielsen 1994), lo cual conduce a un mayor riesgo de formación de litiasis renales. La resistencia a la insulina se asocia con defectos en la producción renal de amonio (Abate 2004; Sakhaee 2002); esto se debe a que la resistencia a la insulina se asocia a elevados niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, que pueden penetrar en las células del túbulo contorneado proximal, e interferir con la utilización de glutamina para la producción de amonio. Por ello los diabéticos formadores de litiasis presentan la orina más ácida que los formadores de cálculos no diabéticos (Pak 2003). Este cambio en el pH urinario juega un papel primordial en el desarrollo de litiasis úricas; sin embargo, el defecto en la excreción renal ácida también conduce a una hipocitraturia, que es un factor de riesgo para las litiasis cálcicas. Por otra parte, la hiperinsulinemia que se produce como consecuencia de la resistencia a la insulina aumenta la excreción renal de calcio. La hiperinsulinemia se asocia a una mayor absorción intestinal y excreción urinaria de calcio (Kerstetter 1991; Lemann 1969).

Nuestros datos van en consonancia con la bibliografía, ya que el 12,9% de los pacientes eran diabéticos.

Taylor et al siguieron durante 44 años más de 200.000 pacientes repartidos en 3 grandes cohortes (hombres, mujeres jóvenes y mujeres mayores). El riesgo relativo de prevalencia de

nefrolitiasis en los diabéticos comparados con los no diabéticos fue superior en todas las cohortes: 1,38 (IC95% 1,06-1,79) en mujeres mayores; 1,67 (IC95% 1,28-2,20) en mujeres jóvenes; 1,31 (IC95% 1,11-1,54) en hombres. En este mismo estudio, el riesgo relativo de aparición de diabetes en los pacientes con historia de nefrolitiasis frente a los que no tenían historia de la misma fue 1,33 (IC95% 1,18-1,50), 1,48 (IC95% 1,14-1,91) y 1,49 (IC95% 1,29-1,72) respectivamente. Este estudio concluyó que la diabetes mellitus está asociada positivamente con la nefrolitiasis, independientemente de la edad, IMC, uso de tiazidas o la dieta. La diabetes se asoció con una mayor prevalencia de nefrolitiasis, y se relacionó con mayor riesgo de desarrollo de nuevas litiasis durante el seguimiento (incidencia). Por otro lado, una historia personal de litiasis renal se asoció a mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, tanto en hombres como en mujeres (Taylor 2005b).

En estudios prospectivos se observó que un antecedente de gota duplicaba el riesgo de formar un cálculo, independientemente de la dieta, peso y tratamientos médicos (Kramer 2003). La resistencia a la insulina y la alteración del equilibrio ácido-base podrían ser responsables de este incremento de riesgo. En nuestra serie el 5,3% de los pacientes presentaron hiperuricemia (el 7% de los varones).

En la muestra analizada por Cano-Castiñeira se encontró una proporción algo menor de HTA y de DM, con 26,9% (frente a la nuestra, que fue 32%) y 8,7% (frente a 12,9% en nuestro estudio) respectivamente. En cambio hubo mayor proporción de pacientes con dislipemia y gota (33,91% y 9,8% respectivamente, frente a 21% y 5,3% de nuestro trabajo) (Cano-Castiñeira 2014). Respecto al peso e índice de masa corporal, el IMC medio en pacientes con litiasis fue $26,97 \pm 4$, superior al obtenido en pacientes sin litiasis renal. Encontraron una asociación entre el IMC y la existencia de litiasis en ambos. La HTA, DM, dislipemia, gota y obesidad se relacionaron de forma significativa con la presencia de litiasis renal. Los factores independientes asociados a la presencia de LR fueron: pertenecer a una clase social alta (OR = 1,49), la presencia de antecedentes familiares de litiasis renal (OR = 1,91), la HTA (OR = 1,64), padecer gota (OR = 1,98) y tener un IMC elevado (OR = 1,03).

5.1.1.4 Análisis de los antecedentes de litiasis

En este estudio se ha observado que el 63,9% de los pacientes ya habían sufrido un episodio litiásico con anterioridad, y que el 31,3% de los pacientes tenían antecedentes familiares de litiasis. Los datos en función del sexo no presentan diferencias considerables. Estas cifras son superiores a las publicadas por Scales (10,6% en hombres y 7,1% en mujeres)(Scales 2012). El

hecho de que en nuestra serie dicha cifra sea mayor, puede deberse a que hemos incluido sólo a pacientes con indicación de tratamiento activo, mientras que en la mayoría de trabajos publicados incluyen cualquier tipo de litiasis renoureteral.

La importancia de los antecedentes familiares en el desarrollo de litiasis se debe, en primer lugar, a que la herencia poligénica de baja penetrancia contribuye a una mayor predisposición al desarrollo de cálculos urinarios. En segundo lugar, los pacientes pertenecientes a una misma familia suelen estar expuestos a unas condiciones ambientales similares y generalmente comparten unos hábitos dietéticos similares. En relación con la herencia, se postula que los cálculos de oxalato cálcico guardan relación con la herencia poligénica (Resnick 1968), aunque existen otras enfermedades genéticas asociadas a litiasis como la cistinuria, la acidosis tubular renal y la hiperoxaluria primaria.

En el trabajo de Cano de 2014, el 29% de los sujetos presentaron antecedentes familiares (primer grado) de litiasis renal, lo cual es similar, aunque algo menor, que el 31,3% encontrado en nuestra serie (Cano-Castiñeira 2014).

5.1.1.5 Análisis de la distribución por situación laboral

Tanto en la muestra en general, como en la distribución por sexos, la situación laboral más frecuente fue trabajador por cuenta ajena (35%, 36,5% y 33% respectivamente), seguida de desocupación por jubilación (19,5%, 30,5% y 16,3% respectivamente). Cabe destacar diferencias entre hombres y mujeres, en especial en la proporción de desempleados y de jubilados, tal y como se refleja en la Tabla 9. Estos datos guardan relación con los ingresos económicos, ya que en nuestra serie los pacientes se aglutinan en una franja de ingresos bajos (la mayoría por debajo de 22.000 euros anuales) y con la actividad física (los jubilados suelen realizar menos ejercicio físico, y los trabajadores por cuenta ajena suelen tener horarios laborales menos flexibles que les dificultan la realización de ejercicio físico).

5.1.1.6 Análisis de la actividad física

Tanto en la muestra en general como al analizar por separado hombres y mujeres, lo más frecuente fue no realizar nada de actividad física (42%, 37,9% y 47,7% respectivamente). Si sumamos a estos pacientes que no realizan ejercicio físico aquellos con actividad física ligera (1 sesión a la semana), observamos que el porcentaje de pacientes asciende a más del 50% de los casos (69,2%, 64,8% y 75,5% respectivamente).

El presente estudio pone de manifiesto que tanto en hombres como en mujeres, los pacientes que sufren una litiasis urinaria presentan mayor sedentarismo que la población en

general. En la población general (recogida en la encuesta de salud de 2010), existe una distribución diferente en cuanto a la actividad física según el sexo, siendo en hombres mayor que en mujeres. En dicho registro el 35,7% de mujeres declararon no realizar nada de ejercicio físico (en nuestro estudio 47,7%), frente al 26,2% de los hombres (37,9% en los hombres de nuestro estudio). Del mismo modo, en la población estudiada por la encuesta de salud, los hombres declaran realizar con más frecuencia ejercicio físico varias veces a la semana que las mujeres (25,9% frente al 16,3% de las mujeres). Estos datos son similares a los registrados en los pacientes afectos de litiasis, ya que un 33,4% de los hombres realizan 2 o más sesiones de actividad física semanal, frente al 21,5% de las mujeres.

5.1.1.7 Análisis de los ingresos económicos

A la hora de interpretar de forma descriptiva los ingresos económicos de los pacientes de nuestro estudio, tenemos la limitación de que el 34,6% de los pacientes (250 pacientes) no contestaron a esta pregunta, por lo que no disponemos de esa información. Sin embargo, con los datos disponibles, cabe destacar que sólo el 14,2% tenían unos ingresos superiores a 22.000 euros anuales.

Un status socioeconómico bajo se ha relacionado con un tipo de cambios de alimentación que propician la litiasis (Robertson 1980). Los ingresos económicos fueron incluidos entre otras variables por Scales en su estudio de 2012 (se dividió a los pacientes en los siguientes grupos de ingresos: \$0–19.999, \$20.000–34.999, \$35.000–74.999, y >\$75.000). Tras calcular la prevalencia, se realizó un modelo de regresión logística para identificar los factores asociados con la enfermedad litiásica. La raza y la posición socioeconómica mostraron asociación con la litiasis: los individuos con ingresos económicos por debajo de \$19.999 tenían más litiasis que los de más de \$75.000 anuales: OR:1,57 (IC95% 1,17-2,09) (p=0,002). El grupo de ingresos entre \$20.000 - \$34.999 mostró un incremento del riesgo similar al del grupo de ingresos elevados (OR: 1,65 IC95% 1,27-2,15], p<0,001) (Scales 2012).

5.1.2 Análisis de las características de las litiasis

En nuestro estudio la mayor parte de las litiasis fueron renales (53,5%). Estos datos contrastan con los de la revisión realizada por Scales en Estados Unidos, en la cual el 30,9% de los casos fueron cálculos renales y el 69,1% ureterales. En ese mismo estudio se observó cierta estabilidad en las litiasis ureterales, pero un aumento significativo en las renales de un 20% (p=0,001) (Scales 2007).

Una de las limitaciones en los estudios de epidemiología es el desconocimiento de la composición de todas las litiasis. En muchos trabajos esta cifra no pasa 25% de los casos (Aibar Arregui 2004). En muchas ocasiones, resulta difícil obtener una muestra litiásica para enviar al laboratorio, por lo que los datos clínicos y radiológicos del paciente son usados para deducir la composición de las mismas. En nuestro estudio aproximadamente el 97,2% de los casos se pudieron etiquetar dentro de alguna de las composiciones químicas, quedando un 1,8% de casos de composición desconocida. Al tratarse de un estudio transversal controlado, se obtuvieron más muestras de litiasis para analizar que en la literatura (existía probablemente mayor concienciación de los participantes).

En el estudio de Urbano de la Comunidad Valenciana (uno de los pioneros en este campo) la litiasis úrica mostró un predominio en el sexo masculino, mientras que las litiasis de estruvita aparecieron en mayor medida en las mujeres (Urbano 1984). En uno de los primeros trabajos de epidemiología de la litiasis, se obtuvieron datos de la composición en un 45,9%. De los que sí que se pudieron analizar, la composición más frecuente fue oxalato cálcico (30,8%), mixta (6,39%), fosfato cálcico (3,5%), ácido úrico (2,5%), carbonato cálcico (2,3%), cistina (0,25%) y fosfato amónico magnésico (0,12%) (Johnson 1979).

Lieske publicó un trabajo con datos del 62% de los casos en cuanto a composición, siendo el 74% litiasis de oxalato cálcico, el 20% de fosfato cálcico y el 6% úricas. Los hombres tuvieron más tendencia a litiasis de oxalato cálcico que las mujeres (78 frente a 67%, $p=0,10$ ajustado por edad y año) y menos fosfato cálcico que ellas (15 frente a 29%, $p=0,029$) (Lieske 2006). En el estudio de 2004 de Aibar de Zaragoza, la composición más frecuente fue oxalato cálcico (70,6%), seguida de ácido úrico (21,7%) y de cistina y estruvita (0,9% cada una) (Aibar Arregui 2004). En Japón la litiasis más frecuente es la cálcica idiopática, y se postula que podría ser debido a la occidentalización del estilo de vida (Yoshida 1999). Chou publicó mayor prevalencia de litiasis de oxalato cálcico y de ácido úrico en obesos (Chou 2011). En el estudio de 2010 de Sáenz Medina se pudo analizar la composición en un 15,1% de los casos, observando que las más frecuentes eran las de oxalato cálcico (81,4%) y la menor la de ácido úrico (11%) (Sáenz Medina 2010). Los resultados de nuestra serie son similares a los publicados en la bibliografía (con un 79,5% de litiasis cálcicas, 8,6% úricas y 6,8% mixtas).

En lo que respecta al estudio metabólico de los pacientes con litiasis renoureteral, cabe destacar que en nuestro estudio sólo el 5,3% de los pacientes tenían un estudio metabólico completo (de sangre y orina), disponiendo además de datos de alteraciones metabólicas aisladas (como hiperuricemia) en el 2,9% de los casos. La cifra que se obtiene sumando dichos porcentajes (8,2%) es muy inferior a la deseable según la bibliografía, ya que hoy en día el estudio metabólico es un arma esencial para un óptimo diagnóstico y tratamiento de los pacientes con litiasis urinaria. Asumiendo estas limitaciones, nuestros resultados van en la línea de la literatura,

siendo la hiperuricemia, hipercalciuria e hipocitraturia los trastornos más prevalentes. El hallazgo de cistinuria o hiperoxaluria es más raro, sobre todo en pacientes de edad adulta.

En el manejo de la litiasis urinaria es frecuente que algunos urólogos simplemente traten los episodios litiásicos, sin profundizar en la investigación clínica del paciente, y sin realizar, por tanto, el estudio metabólico. Además, en algunos centros puede ser preciso completar la formación médica en cuanto a la interpretación de dicho estudio y al manejo de los eventuales hallazgos. Por ello se podría plantear la necesidad de centralizar dichos estudios en centros experimentados.

El primer dato interesante en cuanto a la realización de urinocultivos es el porcentaje de pacientes a quienes se solicitó esta prueba complementaria. A pesar de que todos los pacientes con litiasis urinaria candidatos a tratamiento activo deberían tener al menos una determinación de cultivo de orina (grado de recomendación A de las Guías Europeas de Urología), sólo el 81,9% de los pacientes de nuestra serie lo presentaron.

En cuanto al resultado del cultivo, al separar por sexos, se observó (tal y como era previsible) que en las mujeres hubo más cultivos positivos que en los hombres. En las mujeres premenopáusicas la bacteriuria asintomática puede alcanzar el 1-5%, subiendo este valor a 4-19% en mujeres mayores, 0,7-27% en diabéticas y 15-50% en mujeres ancianas institucionalizadas (Nicolle 2005).

Respecto a la bacteria aislada en el cultivo, de los 41 casos de cultivo positivo, 18 fueron por *E. coli* y 12 por *Proteus*, hallazgos coincidentes con la literatura.

5.2 Análisis de la incidencia de litiasis urinaria candidata a tratamiento activo en la Comunidad Valenciana

Los estudios epidemiológicos son fundamentales para conocer una enfermedad, permitiendo una correcta planificación de la actividad en un servicio médico, así como para gestionar correctamente los recursos sanitarios destinados a dicha enfermedad. El campo de la epidemiología en la litiasis urinaria es relativamente joven. La mayoría de las publicaciones han tenido lugar en las últimas dos décadas.

En nuestro estudio, que es el primero de estas características realizado en España, y uno de los pocos realizados a nivel mundial sobre la litiasis con indicación de tratamiento activo, la base poblacional fue de 4.563.377 habitantes. Hubo un total de 723 pacientes registrados que

cumplieron los criterios de inclusión. La incidencia calculada de acuerdo con los datos poblacionales del INE fue de 63,6 por 100.000 habitantes año.

Nuestros datos, aunque se aproximan por el límite inferior, son discordantes con la mayor parte de la bibliografía existente, que oscila entre 32-421 casos por 10⁵ habitantes/año (incluso en algún estudio como el de Iguchi y cols. la incidencia asciende a 971 casos por 10⁵ habitantes/año). La causa más probable es que en nuestro caso sólo se consideraron aquellos que precisaban un tratamiento activo, mientras que en la mayoría de trabajos publicados se incluyeron todos los pacientes con litiasis urinaria. El hecho de restringir los pacientes incluidos a aquellos candidatos a tratamiento activo aporta un gran interés científico, ya que estos pacientes son, en realidad, los relevantes desde el punto de vista clínico. El uso de un rango de edad más amplio también podría justificar las diferencias en la incidencia.

Uno de los primeros estudios que publicaron incidencia de litiasis fue el de 1979 de Schey y cols, con una incidencia hospitalaria de 16-28 por 10⁵ habitantes/año, inferior a la de nuestra serie (Schey 1979). En Estados Unidos existen múltiples estudios de incidencia con ambos sexos y sin seleccionar grupos de edad determinados, que oscila entre 58,7-73,4 por 10⁵ habitantes/año (Johnson 1979) o 94,7 por 10⁵ habitantes/año (Boyce 1956), y en el otro extremo 122 por 10⁵ habitantes/año (Hiatt 1982), 164 por 10⁵ habitantes/año (Sierakowski 1978) o 208 por 10⁵ habitantes/año (Schey 1979). En dos estudios que seleccionaron población de entre 30-75 años la incidencia fue muy superior, con 273-326 por 10⁵ habitantes/año (Curhan 1994) y 421 por 10⁵ habitantes/año (Soucie 1994). La amplitud del territorio americano y la gran variabilidad climatológica puede explicar en parte las diferencias de incidencia en los estudios americanos.

Tanto en Japón como en Europa o EEUU, la incidencia de urolitiasis se ha incrementado desde la segunda guerra mundial, aunque en Japón la incidencia es menor a la publicada en Estados Unidos. En Japón disponemos de 3 estudios de interés, uno de ellos basado en registros médicos, otro de encuestas hospitalarias, y uno de ámbito poblacional. En los tres se tomó una muestra tanto de hombres como de mujeres. En dos de ellos, que no seleccionaron a los pacientes en función de la edad, la incidencia fue similar. Yoshida y cols con su estudio de ámbito nacional describieron una incidencia de 80,9 por 10⁵ habitantes/año (Yoshida 1999) y Takeuchi y cols, basándose en registros médicos en una zona japonesa en 1993 de 93 por 10⁵ habitantes/año (Takeuchi 1999). Tanto el estudio de Yoshida como el de Takeuchi se asemejan a nuestros resultados. En el tercer estudio, realizado mediante encuesta a una población, sólo se seleccionaron pacientes de 20-59 años, obteniendo una incidencia superior, de 971 por 10⁵ habitantes/año (Iguchi 1996).

En 1955, 1966 y 1979 se realizaron en un área de Japón unas encuestas hospitalarias acerca de la epidemiología de la litiasis. Posteriormente, en 1999 Yoshida et al. actualizaron los datos (incluyendo de forma retrospectiva datos de 1990 y 1995) y estudiaron la evolución en el tiempo. La incidencia de primer episodio de urolitiasis en 1995 fue estimada en 68,9 por 10⁵ habitantes/año, cifra muy similar a la de nuestro trabajo. Este dato muestra un incremento con respecto al dato previo de 1965 (que era 54,2 por 10⁵ habitantes/año), que les acerca a las cifras de Estados Unidos, aunque sin alcanzarlas (Yoshida 1999). A partir de estos estudios realizados con encuestas hospitalarias se estimó la incidencia anual en 1995 en todo Japón en 101,3 por 10⁵ habitantes/año. Una de las diferencias con nuestro trabajo no es sólo que Yoshida et al. realizaron un estudio retrospectivo, sino que además no discriminaron entre litiasis sintomática/asintomática o con criterios de tratamiento (incluyeron todas las litiasis detectadas). Si se analiza a toda la población japonesa como una cohorte, la incidencia anual ha subido desde 43,7 por 10⁵ habitantes/año en 1965 a 110,9 por 10⁵ habitantes/año en 1995.

En Estados Unidos publicaron datos de incidencia de toda la población entre 1971 y 1978, con una incidencia de 122 por 10⁵ habitantes/año y de 164 por 10⁵ habitantes/año, respectivamente. Posteriormente, en el año 2000, se publicó otro estudio pero sólo incluyendo personas entre 18-65 años, mostrando una incidencia de 116 por 10⁵ habitantes/año, (Hiatt 1982; Sierakowski 1978).

El área sanitaria de Rochester (Estados Unidos) ha sido ampliamente estudiada en cuanto a litiasis urinaria. Se ha analizado la incidencia de litiasis urinaria a lo largo de diferentes décadas (desde 1950) y en función del sexo. Allí se ha publicado una incidencia de 85,1 por 10⁵ habitantes/año (Lieske 2006). El primer estudio de Rochester demostró que entre los años 1950 y 1974 había una tendencia al alza en cuanto a la incidencia de la litiasis renal, mostrando una incidencia de 68,7 por 10⁵ habitantes/año (Johnson 1979). Sin embargo, utilizando una metodología muy similar, y los mismos criterios para definir los episodios litiásicos, en el segundo estudio se observó un cambio en la dinámica. En los hombres, la incidencia a lo largo de la década de 1980 siguió aumentando, pero a partir de ese momento descendió. En mujeres, no obstante, siguió aumentando hasta 1990, para a continuación descender en la década de 2000 (Lieske 2006). Cuando Lieske y cols actualizaron los datos de Rochester de los años 1970-2000, observó que en los hombres, la incidencia ajustada por edad de nuevos episodios sintomáticos fue 155,1 y 105,0 por 10⁵ habitantes/año en 1970 y 2000, respectivamente. En las mujeres la incidencia fue de 43,2 y 68,4 por 10⁵ habitantes/año respectivamente. Por tanto, en los hombres ha habido un

descenso de 1,7% por año ($p=0,019$) y en las mujeres un incremento de 1,9% por año ($p=0,064$) (Lieske 2006).

En la Tabla 35 se recogen algunos de los principales estudios de incidencia de litiasis.

Tabla 81. Principales estudios internacionales de incidencia de litiasis urinaria

Autor	Año(s) estudiados	País	Sexo	Edad	Incidencia anual por 10⁵ habitantes/año
Boyce	1952	Estados Unidos	Ambos	Todas	94,7
Johnson	1950-1974	Estados Unidos	Ambos	>10	58,7-73,4
			Hombres		78,5-123,6
			Mujeres		32,4-43,2
Hiatt	1970-1972	Estados Unidos	Ambos	Todas	122
			Hombres		181
			Mujeres		59
Sierakowski	1974	Estados Unidos	Ambos	Todas	164
Schey	1977	Estados Unidos	Ambos	Todas	208
Thun	1991	Estados Unidos	Mujeres	30-69	421
Curhan	1986-1992	Estados Unidos	Mujeres	40-75	273-326
Iguchi	1992	Japón	Ambos	20-59	971
Taekuchi	1991-1993	Japón	Ambos	Todas	93
Yoshida	1995	Japón	Ambos	Todas	80,9
			Hombres		117,5
			Mujeres		46,1
Hesse	2003	Alemania	Ambos	Todas	720
García Fadrique	2014	España	Ambos	> 14	63,6

En algunos países resulta relevante señalar que los pocos estudios de que disponemos son bastante contradictorios (por modificarse extraordinariamente en el tiempo). Así, los primeros estudios de Alemania (años 70-80) eran similares a los americanos, con una incidencia de 120 por 10⁵ habitantes/año en 1979. Sin embargo, en el año 2000 esta cifra se incrementó a 720 por 10⁵ habitantes/año. Del mismo modo en 1994 el Instituto Nacional de Estadísticas Italiano (ISTAT) publicó una de las incidencias más bajas, 17 casos por 10⁵ habitantes/año, para más tarde darse a conocer una incidencia de 223 casos por 10⁵ habitantes/año, más acorde con el resto de países (Prezioso 2014).

Como se puede observar las cifras de incidencia publicadas son bastante heterogéneas, incluso entre países con poblaciones y condiciones climatológicas similares. En nuestra opinión, la principal justificación a este hecho es la amplia variabilidad en el diseño de los estudios, no sólo en cuanto a la población incluida en los mismos (edad, sexo, etc) sino también al ámbito de

recogida de los datos (hospitalario, ambulatorio, en centro de atención primaria). El problema de la gran variabilidad del diseño de estudios es que dificulta sobremanera su análisis y comparación.

A la hora de realizar estudios epidemiológicos en la enfermedad litiasica nos encontramos con dos problemas. Uno de ellos es la naturaleza de la propia enfermedad, con mucha variabilidad en cuanto a presentación y a opciones terapéuticas. El segundo problema o dificultad estriba en la ausencia de registros oficiales homogéneos a los que acudir. En algunos estudios (como en Estados Unidos o Alemania) los datos se obtuvieron a través de cuestionarios y encuestas autocompletadas por voluntarios sanos jóvenes. En cambio, en otros trabajos como el de Rochester, se tomó a una población geográfica. Por ello resulta difícil comparar los resultados, tanto en cuanto a selección de pacientes (voluntarios frente a toda la población de un área geográfica determinada), datos epidemiológicos (incidencia frente a prevalencia) y metodología (encuestas autocompletadas frente a revisión de historias clínicas).

Los trabajos basados en encuestas hospitalarias muestran cifras similares de incidencia (excepto Schey que publica 16-28 casos por 10^5 habitantes/año). Así, Yoshida (con 80,9 por 10^5 habitantes/año) y Boyce (con 94,7 por 10^5 habitantes/año) se asemejan a nuestros resultados. Algo más elevada es la incidencia publicada por Sierakowski (164 por 10^5 habitantes/año). El hecho de que nos hayamos centrado en la litiasis con indicación de tratamiento probablemente hace que nos aproximemos a los datos hospitalarios, ya que cuando una litiasis se tiene que tratar, normalmente, se remite a un centro hospitalario. Cuando analizamos los datos obtenidos a partir de registros médicos evidenciamos mayor variabilidad. Así, existen datos similares a los nuestros como los de Johnson (68,7 por 10^5 habitantes/año) (Johnson 1979), Takeuchi (80,9 por 10^5 habitantes/año) (Takeuchi 1999) o Lieske (85,1 por 10^5 habitantes/año) (Lieske 2006), pero hay otros con similar metodología pero con cifras mayores, como los estudios de Hiatt (122 por 10^5 habitantes/año) (Hiatt 1982), Schey (208 por 10^5 habitantes/año) (Schey 1979) o Prezioso (223 por 10^5 habitantes/año) (Prezioso 2014).

Los dos principales estudios de cohortes centrados en la epidemiología de la litiasis son el de Thun (421 por 10^5 habitantes/año) (Thun 1991) y el de Curhan (273-326 por 10^5 habitantes/año) (Curhan 1994). Este tipo de diseño no es, a priori, el más adecuado para realizar un estudio de incidencia en una población general. Los estudios de cohortes retrospectivos o prospectivos son útiles para evaluar la influencia de un factor para desarrollar una determinada enfermedad. En el tema de la litiasis, los dos puntos relevantes desde el punto de vista científico son conocer los factores causales y la incidencia de la población. Los estudios observacionales tienen el inconveniente de estar sometidos a numerosos factores de confusión. Son útiles para generar hipótesis de causalidad, que posteriormente deberán ser estudiados con ensayos clínicos. Los estudios de Thun y Curhan muestran incidencias elevadas, mayores que las de los

estudios basados en registros médicos o encuestas hospitalarias, aunque no tanto como los estudios poblacionales.

Los estudios poblacionales, que versan sobre un grupo de individuos pertenecientes a una población determinada, son de gran utilidad para obtener información de Salud Pública. Permiten analizar no sólo la salud de dicha población sino las variables que influyen en ella. La principal ventaja sobre otras fuentes es que permiten caracterizar epidemiológicamente una condición de salud así como identificar la modificación temporal de la misma. En el caso que nos ocupa, los dos principales estudios de este tipo publican cifras de incidencia considerablemente superiores a las de otros trabajos: Iguchi et al 971 por 10⁵ habitantes/año (Iguchi 1996) y Hesse 720 por 10⁵ habitantes/año (Hesse 2003).

El diseño de nuestro estudio, al considerar sólo aquellos pacientes con litiasis urinarias con indicación de tratamiento activo, puede justificar en parte la menor incidencia hallada. En nuestra opinión este diseño de estudio analiza la incidencia que tiene una verdadera repercusión sobre el sistema sanitario. El principal objetivo de los estudios epidemiológicos, más allá del mero conocimiento del estado de salud de una población, es poder servir de guía para planificar la política sanitaria y el empleo de recursos en dicha población. Conocer la incidencia de la totalidad de litiasis de una población determinada resulta de menor interés. La litiasis urinaria es una enfermedad heterogénea y de muy diversas formas de presentación. Aunque casi siempre precisa de una consulta médica (por dolor, hematuria, síntomas del tracto urinario inferior) en ocasiones no requiere de tratamiento médico especializado. Por ello, es el conocimiento de la litiasis con indicación de tratamiento el que resulta más útil para la planificación de consumo de recursos sanitarios.

Antecedentes de estudios en España

La variabilidad en los diseños de los estudios está presente también en los trabajos españoles. Los estudios son muy dispares en cuanto a metodología, de forma que la comparación entre ellos es difícil. Los datos disponibles son generalmente de regiones concretas como Granada (240 por 10⁵ habitantes/año), Tudela (510 por 10⁵ habitantes/año), Marina Alta (280 por 10⁵ habitantes/año) o Zaragoza (350 por 10⁵ habitantes/año). Todos estos estudios pioneros mostraron cifras muy alejadas de las halladas en nuestra serie.

La variabilidad de los resultados de los estudios epidemiológicos puede ser debida a la metodología utilizada, especialmente en la recogida de los datos. Así, metodológicamente los estudios podemos dividirlos en: estudios poblacionales y estimaciones subjetivas a partir de registros hospitalarios reducidos (Somacarrera podría considerarse mixto).

Los primeros estudios epidemiológicos en litiasis urinaria en España fueron estudios poblacionales, realizados por San Antonio y cols (San Antonio 1977) y Somacarrera y cols (Somacarrera 1977) en 1977, una incidencia de 810 por 10⁵ habitantes/año. Este dato, obtenido a partir de pacientes hospitalizados durante 1975, está muy alejado de nuestra incidencia, aunque si la hubieran calculado sobre la población general los autores reconocen una cifra de 27 por 10⁵ habitantes/año, inferior a la de nuestro estudio (San Antonio 1977; Somacarrera 1977).

Pedrajas, tras analizar las litiasis encontradas en las radiografías urgentes en la provincia de Granada, presentó en 1983 una incidencia de 120 por 10⁵ habitantes/año (Pedrajas 1984). Torres publicó en 1984 un estudio basado en entrevistas puerta a puerta, estudiando la epidemiología de la litiasis en Granada y valorando la influencia de la edad, el género, el grupo racial, la alimentación, la climatología y la composición del agua. La prevalencia que publicó fue del 2,75% (Torres 1984).

No fue hasta 1984 para encontrar el primer (y hasta 2007 único) estudio nacional de epidemiología de litiasis urinaria, publicado por Rousaud (llevado a cabo por la empresa CP Inmark SA), que se realizó a partir de un muestreo realizado en 15 provincias escogidas al azar. Utilizaron un muestreo nacional y una encuesta domiciliaria. La incidencia publicada en dicho trabajo fue de 270 por 10⁵ habitantes/año. Publicaron una media nacional de prevalencia de 5,063%, y una incidencia media de 730 por 10⁵ habitantes/año (Rousaud 1986). La cifra de incidencia no resulta fiable ya que se calculó mediante extrapolación de las cifras (teniendo en cuenta la población de esa fecha disponible en el INE la incidencia aproximada hubiera sido del 450 por 10⁵ habitantes/año).

Romero et al publicaron, a partir de datos de consultas externas en una comarca de Alicante, una incidencia de 280 por 10⁵ habitantes/año (Romero Pérez 1992). Grases publicó una prevalencia de 14,3% (Grases 1994). En 1995 se publicó otro trabajo español, que se centró en un área sanitaria de Navarra, obteniendo los datos a partir de los pacientes atendidos en urgencias hospitalarias por cólico nefrítico. Publicaron una incidencia del 500 por 10⁵ habitantes/año (Ripa Saldias 1995a; Ripa Saldias 1995b) (Ripa Saldias 1995b).

Posteriormente hay que esperar hasta 2001 para encontrar otro trabajo acerca de este tema. En ese año se publicó un estudio recogiendo la incidencia hospitalaria de litiasis urinaria en los pacientes de Hellín (Albacete) entre 1992-1999, analizando la distribución por localidad, sexo, edad, antecedentes familiares, dieta, profesión y enfermedades concomitantes. Alapont et al. estudian una zona de Albacete y analizan las consultas hospitalarias por litiasis entre los años 1992-1999. Se reporta una incidencia acumulada para 1998 del 260 por 10⁵ habitantes/año, que asciende al 330 por 10⁵ habitantes/año si excluimos los casos pediátricos (Alapont Pérez 2001). En el año 2000 Arrabal et al publicaron una incidencia estimada de 60,2 por 10⁵ habitantes/año. Naturalmente aquellas litiasis que no recibieron tratamiento o cuyo tratamiento no fue la

litotricia no se reflejaron (Arrabal Martín 2000). Más adelante, en 2004 Aibar et al publicaron un estudio centrándose en un área de salud de Zaragoza, a partir de los cálculos remitidos al laboratorio para análisis cristalográfico durante un año (el sesgo es considerable porque no siempre se consigue una muestra del cálculo para su análisis, por lo que muchas litiasis debieron quedar excluidas). Publicaron una incidencia de 350 por 10^5 habitantes/año (Aibar Arregui 2004).

Por lo tanto, desde 1984 hasta 2007 encontramos trabajos que toman como área geográfica 8 provincias: Albacete, Alicante, Almería, Granada, Madrid, Navarra y Zaragoza. Estos estudios son de ámbito comarcal (Hellín, Marina Alta, Tudela), provincial (Granada, Almería, Madrid, Zaragoza) y de comunidad autónoma (Balear), lo que dificulta la extrapolación de datos al ámbito nacional.

En el año 2007 Sánchez-Martín publicó una revisión recogiendo los estudios realizados en España hasta ese momento. Incluyeron 16 estudios realizados en España entre 1977-2004, con información de incidencia en 8, con datos de prevalencia en 8, y de ambos en 3. En 7 de los trabajos los datos fueron de toda España, mientras que en los otros 9 los datos correspondieron a zonas geográficas concretas. La mayoría de los estudios se habían realizado sobre un área geográfica concreta, como en las Islas Baleares (prevalencia 14,3%) o en Hellín (prevalencia 0,26%). Sánchez-Martín et al basándose en los datos publicados previamente (en los 30 años previos) calcularon la media de incidencia y prevalencia de la litiasis en España. En total, los autores de esta revisión publicaron una incidencia de litiasis urinaria en España de 737 casos por 10^5 habitantes/año (Sánchez-Martín 2007).

Los datos del estudio de Sánchez-Martín difieren considerablemente con los de nuestro estudio (incidencia de 63,36 por 10^5 habitantes/año). Estas diferencias probablemente sean debidas a que en el estudio de 2007 se incluyó cualquier tipo de diagnóstico de litiasis, sea sintomática, asintomática, tratable o no tratable, mientras que en nuestro trabajo sólo aquellas con indicación de tratamiento activo. A la hora de reclutar pacientes e información, los estudios de ámbito provincial y los comarcales se basan en los registros del área de cobertura del hospital de referencia. Aquí se produce un sesgo de selección, ya que se limitan a incluir a los pacientes que han requerido asistencia a este nivel (con lo que se infravalora la prevalencia e incidencia). Un sesgo presente en la mayoría de los estudios existentes en España es que a pesar de que versan sobre incidencia o prevalencia de litiasis en general, los datos se han obtenido de episodios asistenciales, por lo que muchas litiasis que no han sido vistas en el hospital pueden haber sido ignoradas. En el presente estudio, al centrarse en las litiasis que precisan de tratamiento activo la determinación es mucho más exacta, aunque desestima el porcentaje que no precisan asistencia hospitalaria o que son completamente asintomáticas y no necesitan un tratamiento específico. Como nuestro objetivo ha sido determinar la incidencia de litiasis con indicación de tratamiento

activo, el sesgo se reduce (los pacientes que son tratados a nivel privado son los únicos que se escapan, pues sólo un centro privado del área ha participado en el estudio).

En 2010 Sáenz Medina publicó un artículo tomando a la población con antecedente de litiasis (Sáenz Medina 2010). La incidencia fue de 126,4 casos por 10⁵ habitantes y año, teniendo una recurrencia de 38,8%. En 2014 Cano-Castiñeira publicó un trabajo cuyo objetivo era estimar la prevalencia e incidencia de litiasis renal en Andalucía en la población de 40-65 años, así como ver los factores de riesgo asociados a su aparición. Se trata de un estudio epidemiológico observacional, transversal, de ámbito poblacional, con una muestra de 2439 personas de entre 40-65 años, residentes en Andalucía. Esta muestra fue entrevistada telefónicamente acerca de si tenían o habían tenido litiasis renal. Se publicó una prevalencia de litiasis renal del 16,4%. La incidencia obtenida (año 2011) fue del 1200 por 10⁵ habitantes/año. (Cano-Castiñeira 2014).

Algunos urólogos españoles publicaron datos aproximados, sin indicar claramente la fuente exacta de obtención de los datos, como Solé-Balcells en 1979 (prevalencia del 3%) (Sole-Balcells F, Pinto B, Ruiz-Marcellan FJ 1979), Cifuentes en 1980 (prevalencia del 0,5%) (Cifuentes 1980), Puigvert en 1978 (prevalencia mayor del 2%) (Puigvert A 1987), o Serrallach en 1987 (prevalencia del 80-100%) (Serrallach 1987). Conte et al. publicaron una prevalencia de 10% general, y en Baleares una prevalencia del 14% (Conte 1991), cifras muy superiores a las de los demás trabajos. Coincide, sin embargo con el trabajo de Grases et al. (basado en encuestas y con un buen diseño) que publicó un 14,3%. (Grases 1994).

Tabla 82. Estudios españoles de incidencia y prevalencia de litiasis urinaria

Autor	Ámbito geográfico	Año	Incidencia (Casos por habitantes/año) 10⁵	Prevalencia %
San Antonio	Madrid	1977	-	10,9
Somacarrera	España	1977	810	0,10
Martín-Vivaldi	Granada	1979	2950	-
Solé-Balcells	España	1979	-	3
Cifuentes	España	1980	500	-
Pedrajas	Granada	1982	240	2,90
Rousaud-Inmark	España	1984	270	4,16
Torres	Granada	1984	-	3,01
Puigvert	España	1987	-	2
Serrallach	España	1987	-	80
Ripa	Tudela	1990	510	-
Romero	Marina Alta	1990	280	-
Grases	Baleares	1990	-	14,3
Conte	España	1991	-	10
Alapont	Hellín	1996	-	0,26
Aibar	Zaragoza	2002	350	-

Autor	Ámbito geográfico	Año	Incidencia (Casos por habitantes/año) 10^5	Prevalencia %
Sánchez-Martín	España	2007	737	5,06
Saenz Medina	Madrid	2010	126,4	-
Cano-Castiñeira	Andalucía	2014	-	16,5
García Fadrique	Valencia y Alicante	2014	63,6	-

Por tanto, la mayoría de estudios españoles se basan en casos de litiasis atendidos, y no en la incidencia real de la litiasis. Además la mayoría de trabajos son antiguos y poco extrapolables puesto que las características de la población actual han cambiado considerablemente. Por otra parte la incidencia y prevalencia de litiasis ha aumentado a nivel global (Daudon 2005; Trinchieri 2006) por lo que se supone que las cifras hoy en día son mayores. En el estudio de Yoshida, por ejemplo, se publica una incidencia de litiasis de 68 por 10^5 habitantes/año en 1995 y 54 por 10^5 habitantes/año en 1965. Uno de los sesgos de estos estudios es que se basen, como el de Sánchez- Martín, en datos asistenciales, ya que en algunos estudios en los que se han hecho encuestas de base poblacional se ha observado una prevalencia de 3,5-18,5% (Akinci 1991; Borghi 1990; Romero 2010; Yoshida 1990).

Nuestro trabajo presenta, frente a los estudios previos, una fortaleza metodológica, consistente en que se incluyeron a todos los pacientes con litiasis con indicación de tratamiento activo vistos en consulta de urología. No se realizó una estimación con datos retrospectivos, ni se realizaron encuestas telefónicas, como en otros trabajos, sino que de forma prospectiva se reclutaron a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Esto reduce considerablemente el sesgo de selección, y hace a los resultados más extrapolables a la población general. Por otra parte, los pacientes fueron vistos en su totalidad por especialistas en urología, mientras que en otros trabajos los pacientes son seleccionados desde consultas de medicina general o de urgencias.

5.3 Análisis de la distribución espacial de la incidencia de litiasis con indicación de tratamiento activo

En nuestro estudio el análisis de la distribución espacial se realizó usando dos métodos de codificación de contigüidad (a partir de distancia límite entre puntos y por número k de vecinos próximos). En ambos casos se obtuvo una autocorrelación espacial de los datos muy

débil, es decir, que los pacientes con litiasis urinaria con indicación de tratamiento activo siguen una distribución espacial que indica que el factor geográfico no es un factor determinante.

En términos de área geográfica, la zona incluida en nuestro estudio es relativamente pequeña (23.255 km²), lo cual contribuye a justificar la homogeneidad en la distribución geográfica de los pacientes. En la mayoría de los estudios publicados el área geográfica objeto de la investigación es de dimensiones considerables (un país, una región o una zona geográfica concreta que incluya áreas de varios países). El riesgo de sufrir una litiasis en adultos es mayor en occidente (5–9% en Europa, 12% en Canadá, 13–15% en Estados Unidos) que en oriente (1–5%), a pesar de que algunos países como Arabia Saudí presentan cifras mayores (20,1%). Existe un “cinturón de litiasis” que aglutina Sudán, Egipto, Arabia Saudí, Emiratos Árabes, Irán, Pakistán, India, Myanmar, Tailandia, Indonesia y Filipinas, con una prevalencia de litiasis urinaria de 4–20%. En el noreste de Tailandia existe una elevada prevalencia de alteraciones metabólicas (como la acidosis tubular renal y la hipocitraturia), así como una elevada prevalencia de litiasis urinaria. En Estados Unidos la incidencia de litiasis se incrementa de oeste a este y de norte a sur (Soucie 1996).

Además del hecho de que nuestro estudio tenga lugar en un territorio geográficamente pequeño, es altamente probable que el clima de la Comunidad Valenciana influya en que la distribución espacial de los pacientes fuera casi aleatoria. Es conocido que el clima influye en el desarrollo de litiasis urinaria. Los ambientes calurosos (bien del entorno laboral como de la zona en la que se habita) aumentan considerablemente el riesgo de padecer litiasis urinaria (Atan 2005; Chen 2000), principalmente por el menor volumen de diuresis. En nuestro estudio, en la zona geográfica incluida, el clima es bastante homogéneo, y aunque algunas zonas del interior pueden presentar climas más extremos, las principales ciudades (que aglutinan la mayor parte de los casos) tienen climas similares. En el año 2011 se publicó un excelente trabajo recogiendo los datos más relevantes en cuanto a la meteorología en la Península Ibérica entre los años 1979–2000 (Aemet 2011). Dicho estudio mostró una gran homogeneidad en el territorio de la Comunidad Valenciana en cuanto a temperatura media anual, temperatura media por mes, temperatura media de mínimas y de máximas (Figura 10). Todo ello apoya el dato de que la distribución de litiasis en la zona geográfica de la Comunidad Valenciana sea homogénea.

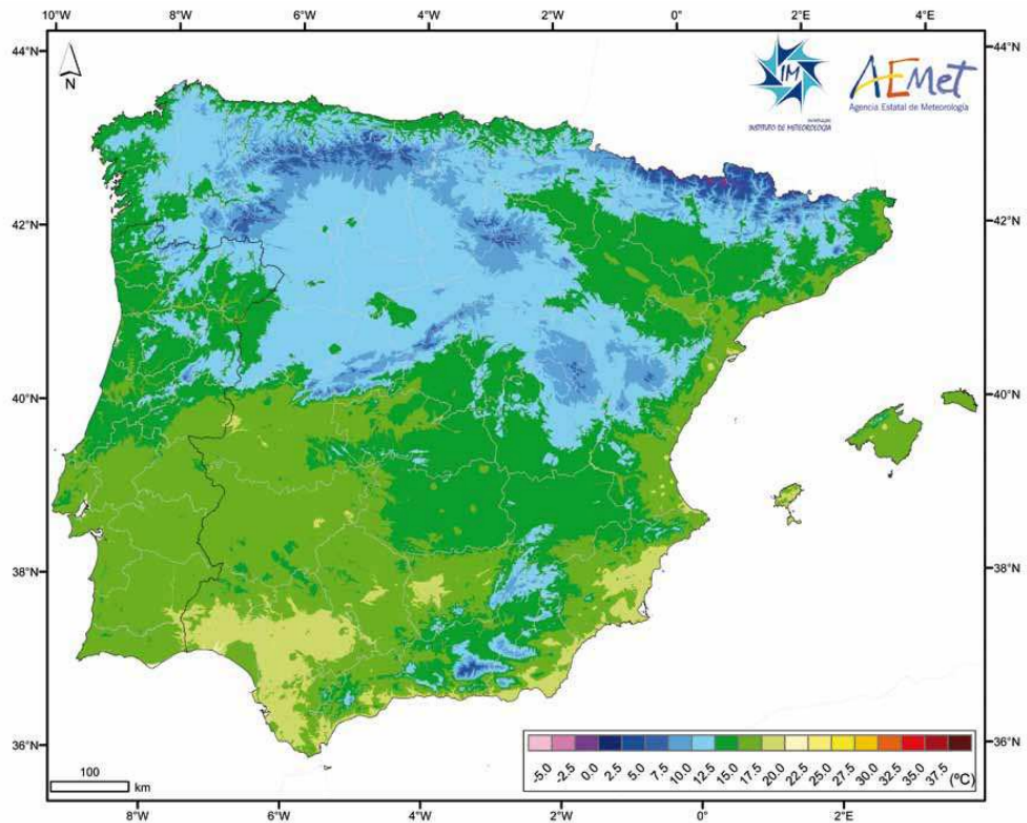


Figura 10. Temperatura media anual 1971-2000 en la Península Ibérica

La incidencia de litiasis en una población determinada depende no sólo del área geográfica, sino también de la distribución racial y del estatus socioeconómico de la comunidad. De hecho los cambios a lo largo de la historia en el aspecto socioeconómico (y sus consecuentes cambios en los hábitos dietéticos) han producido una modificación no sólo de la incidencia sino también de la composición de los cálculos. Un ejemplo de esto es que la incidencia de litiasis urinaria en el siglo XIX en Europa fue similar a la encontrada en Asia en el siglo XX (Asper 1984).

Al representar sobre el mapa los resultados del LISA para distintos niveles de significación se observó, que en numerosos Centros de Salud la incidencia fue significativamente superior a la esperable. A partir de la distancia límite entre puntos en 133 Centros de Salud se alcanzó (en mayor o menor medida) la significación estadística, y a partir de número k de vecinos próximos en 49 Centros de Salud. Bien por uno u otro método de codificación de contigüidad, el hecho de que en algunos Centros de Salud la incidencia de litiasis sea diferente a la esperable, puede deberse a dos situaciones:

1. La primera explicación, poco plausible, sería que numerosas personas pertenecientes a otros centros de salud hubieran solicitado el cambio de centro, por lo que al sufrir los episodios de litiasis sumarían al grueso de pacientes de dichos centros de salud receptores. Es usual en la Comunidad Valenciana solicitar el cambio de Hospital o de

Servicio para una determinada especialidad médica, pues así lo contempla la legislación. Sin embargo, es poco usual realizar el cambio de Centro de Salud, pues este viene asignado según el empadronamiento.

2. La segunda justificación es que exista, efectivamente, una incidencia diferente a la esperable en algunos centros de salud debido a causas ambientales o climáticas. Es posible que, a pesar de la homogeneidad climática en el área geográfica de estudio, existan zonas con factores ambientales que hayan favorecido una mayor incidencia de litiasis. Estos resultados deben fomentar la realización de estudios específicamente dirigidos a evaluar dichas zonas.

Existen algunos centros de salud más aislados, muy separados de los vecinos. Esto puede contribuir al resultado, y a que tal y como se vea en el mapa, zonas como Valencia (con gran cercanía de CS) tengan más incidencia de la esperable.

A modo de limitación de nuestro estudio, cabe destacar que aunque la distribución de los pacientes es homogénea, se dispone de un número limitado de datos, y no del total de pacientes tratados en la Comunidad Valenciana. Del mismo modo, sería importante incluir los Centros de Salud en los que no exista ningún caso de pacientes con litiasis. Estas modificaciones podrían variar las conclusiones obtenidas, mejorando la exactitud de los resultados obtenidos.

5.4 Análisis de las modalidades de tratamiento activo utilizadas

5.4.1 Análisis de la disponibilidad de medios o tecnologías para el tratamiento de la litiasis entre los diferentes centros participantes

A la hora de analizar el tratamiento indicado cabe destacar que no todos los centros disponen de todo el arsenal terapéutico para tratar correctamente la litiasis urinaria. En este estudio, los centros participantes, por ser Hospitales con gran volumen de enfermos y con importante proyección, disponían prácticamente de todos los tratamientos. Existía, por tanto, bastante uniformidad en la disponibilidad de tratamientos por parte de los hospitales.

Por otra parte, dado que algunas características de las litiasis podrían condicionar la elección de uno u otro tratamiento (con el consecuente sesgo), se comprobó que entre todos los hospitales no existía tal diferencia, siendo los pacientes tratados en los diferentes hospitales homogéneos en ese aspecto. Esta ausencia de heterogeneidad otorga mayor calidad estadística a

nuestro trabajo, pues las diferencias en los tratamientos indicados dependió exclusivamente del criterio de cada centro.

Cabe destacar que el tratamiento de la litiasis urinaria requiere una alta tecnología, así como de una formación quirúrgica muy específica. Además, el alto coste de los tratamientos obliga, aún más si cabe con respecto a otras patologías, a realizar una adecuada selección de los tratamientos. En nuestro caso, resulta de interés remarcar que 8 de los 10 centros disponían tanto de la litotricia como de la ureteroscopia flexible, mientras que en dos centros no disponían de ellos. La ureteroscopia semirrígida es, probablemente, el primer escalón en el arsenal terapéutico de la litiasis urinaria del cual disponen la mayoría de hospitales. Es una técnica relativamente sencilla en cuanto a formación se refiere, y puede resolver con éxito gran parte de las litiasis urinarias. Todos los centros incluidos en nuestro estudio disponían de este tratamiento. Este hecho va acorde con la tendencia actual de muchos Servicios de urología, que sin disponer de NLP o de URS flexible, sí que optan por formarse en URS semirrígida, de modo que pueden resolver un porcentaje no desdeñable de pacientes sin necesidad de derivarlos a otros centros. La NLP, al igual que ocurre con la URS flexible y la litotricia, constituye una técnica compleja, con gran empleo de material especializado, y que necesita de un personal entrenado. Por ello, sólo 8 de los 10 centros disponían de ella.

Este primer análisis pone de manifiesto que incluso tratándose de hospitales grandes y de referencia, en ocasiones no disponen de todo el arsenal terapéutico para hacer frente a la litiasis. Hoy en día son pocos los centros que en un área geográfica determinada pueden ofrecer el 100% de los tratamientos disponibles para la patología litiásica. Este dato es importante, pues el hecho de no disponer de un tratamiento (por ejemplo la NLP) puede condicionar que un centro hospitalario no se adhiera a las guías de tratamiento, realizando una sobreindicación del tratamiento que sí dispone.

5.4.2 Análisis global de la modalidad de tratamiento utilizada

Antes de la implantación de la litotricia extracorpórea, se indicaba tratamiento activo para la litiasis urinaria en aproximadamente un 22,4% de los casos, y el único tratamiento disponible era la cirugía abierta. Con el desarrollo tecnológico y quirúrgico, se hizo factible acceder mejor a las litiasis y desarrollar mecanismos de fragmentación más eficientes. Cabe realizar especial mención a la incorporación de la URS por parte de Pérez Castro en 1979 (Perez-Castro Ellendt 1980), que supuso un avance notable en la cirugía mínimamente invasiva. En 1990 y 1995, gracias a las nuevas modalidades de tratamiento, el tratamiento activo aumentó considerablemente (42 y 43% respectivamente). En esos años, la mayoría de los casos publicados fueron tratados con

litotricia (86-87%, pudiéndose combinar en hasta el 4% con nefrolitotomía percutánea o URS), quedando la cirugía abierta reducida a menos de un 3% (Yoshida 1999).

Nuestro estudio puso de manifiesto que la LEOC y la URS aglutinan a casi el 70% de los tratamientos (con un 45,4% y un 24,6% respectivamente). En el extremo opuesto nos encontramos la cirugía clásica (0,4%), que en la actualidad ha sido relegada a un papel anecdótico debido a la cirugía mínimamente invasiva. La NLP sigue jugando un papel importante en nuestro medio, con un 8,7% de los casos en la muestra en conjunto, pero gracias al desarrollo de la LEOC y de la URS (sobre todo la mejora de la URS flexible) ha reducido su protagonismo. Hoy en día es factible tratar con éxito litiasis de gran tamaño mediante URS, sin las eventuales complicaciones derivadas del acceso percutáneo. No es desdeñable remarcar que el 15,6% de los pacientes recibieron indicación exclusivamente de tratamiento expulsivo, y el 5,3% de quimiolisis.

Estos datos son similares a los de Pearle, quien reportó un 54% de LEOC. El porcentaje de NLP indicadas también es similar (8,7% en nuestra serie y 6% en la de Pearle)(Pearle 2005b). La tendencia no es homogénea en todos los hospitales, ya que existe un gran sesgo de formación a la hora de indicar una u otra técnica. El aprendizaje de la LEOC no es equiparable al de la ECIRS o NLP. Al desarrollarse ureteroscopios más pequeños, ágiles y flexibles, y mejorar la técnica de ECIRS, en muchos hospitales (sobre todo con urólogos jóvenes, con menos de 5 años de profesión, que han tenido acceso a una formación actualizada), la LEOC puede observar cierto retroceso (Bandi 2008). Sin embargo Matлага et al objetivaron cierta tendencia a favor de la LEOC (en torno al 52-57% de los casos), descendiendo la indicación de URS y NLP (Matлага 2009).

A nivel nacional disponemos de muy escasa información acerca de porcentajes de tratamientos indicados. En el estudio de Cano-Castiñeira precisaron tratamiento el 71,46% de los pacientes con litiasis. El más frecuente fue el tratamiento expulsivo (80,1%), seguido de LEOC (9,6%). Existe una considerable diferencia entre nuestro estudio (15,6%) y el de Cano (80,1%) en cuanto a terapia expulsiva. No podemos comparar nuestros resultados con este estudio en cuanto a URS y/o NLP, ya que aglutinan estos tres procedimientos como “intervencionista/cirugía”, constituyendo el 5,1% de los casos. En este estudio no se reflejó el tamaño de las litiasis, por lo que no podemos comparar con nuestros datos más allá de la cifra total de tratamientos indicados.(Cano-Castiñeira 2014).

5.4.3 Análisis de la modalidad de tratamiento en función de los centros incluidos en el estudio

Al analizar la indicación de tratamiento en función del centro, podría existir un sesgo debido a que el tipo de litiasis encontrada en dichos centros fuera diferente. Sin embargo, en nuestro estudio determinamos, como análisis inicial, que no existían diferencias entre los hospitales.

Existe bastante homogeneidad en cuanto a la utilización de uno u otro modo de tratamiento en los diferentes centros. Cabe destacar que en el único centro privado que participó, la totalidad de los pacientes fueron tratados con litotricia.

En el estudio se ha observado cierta tendencia hacia la URS en algunos centros, como ocurre en el H. De la Ribera, donde se empleó en mayor medida la URS que la litotricia (43,8% frente a 39,1%). En el resto de hospitales la litotricia fue en la primera opción general de tratamiento.

5.4.4 Análisis de la modalidad de tratamiento en función del Índice de Masa Corporal

En nuestro trabajo se detectaron diferencias significativas entre los tratamientos indicados en función del IMC. El empleo de la LEOC disminuyó en nuestro estudio conforme el IMC aumentaba. Esto es debido en primer lugar a la distancia piel-litiasis, que está relacionada de forma inversamente proporcional con la efectividad de la LEOC. La segunda razón es la posible limitación de la distancia focal de los litotriptores cuando ésta es mayor de 14-16 mm, dependiendo de los modelos. Por otro lado, las litiasis úricas, prevalentes en pacientes con obesidad, son radiotransparentes (con lo que la realización de la litotricia es más difícil, a pesar de que se puede realizar guiada por ultrasonidos) y normalmente se tratan con éxito mediante quimiolisis.

Existe evidencia actualmente de que el tamaño y la composición de la litiasis, la edad del paciente, y el IMC influyen en las tasas de éxito de la LEOC (Pareek 2005b; Pareek 2005a). Thomas publicó una tasa global sin cálculos a los 3 meses tras la LEOC del 68% en pacientes obesos y 80-85% en pacientes no obesos (Thomas 1993). Datos similares fueron publicados por Dede (678% frente a 82%, $p=0,01$) (Dede 2015). Yang et al encontraron una asociación entre el fracaso de la LEOC con un peso corporal y un índice de masa corporal (IMC) más altos. El análisis univariante mostró que el IMC fue un predictor potencial de fracaso con significación límite (OR1,09; IC95%, 0,99-1,20) (Yang 2013). El empleo del IMC como predictor del éxito de uno u otro tratamiento es variable. Por una parte, Pareek et al defendieron su utilidad (Pareek 2005a), mientras que otros

autores sugirieron que el impacto del IMC probablemente esté relacionado con la distancia de la litiasis a piel (Ng 2009). En el estudio de Pareek, las tasas de éxito tras la LEOC en los pacientes con normopeso y con obesidad mórbida fueron 82% y 67% ($p=0.01$), respectivamente. Se ha sugerido que las tasas de éxito más bajas de LEOC en pacientes con obesidad mórbida pueden estar relacionadas con una mayor absorción de la onda de choque por los tejidos, así como por la mayor dificultad para localizar la litiasis y enfocar la liberación de ondas de choque.

En los pacientes con mayor IMC, por tanto, se tiende a indicar tratamientos endoscópicos como la URS. Cabe destacar que en nuestra serie la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida (66,7%) fueron tratados con URS, de acuerdo a lo expuesto anteriormente en la literatura.

5.4.5 Análisis descriptivo del empleo de la LEOC

La LEOC constituye actualmente uno de los dos pilares (junto con la URS) de tratamiento de la litiasis urinaria en términos generales. Se trata de un procedimiento mínimamente invasivo, que se realiza de manera ambulatoria y con una tasa de éxito muy elevada.

La frecuencia de disparo en nuestro estudio es acorde con la bibliografía (60-90, y en algunos casos 120). Varios estudios comparativos aleatorios han demostrado que una frecuencia de 60 ondas por minuto produjo mayor tasa sin cálculos que 120 (Weizer 2007), aunque otros autores han publicado mayor tasa libre de cálculos a los 3 meses con 90 que con 60 (Nguyen 2015).

Respecto al número de ondas, aunque tradicionalmente ha existido reticencias a sobrepasar los 3500 disparos, actualmente existen numerosos estudios que confirman la seguridad de administrar un elevado número de ondas (Budía Alba 2015; Lopez-Acon 2015). En un estudio retrospectivo, Budía et al no hallaron diferencias en la tasa de complicaciones al aplicar una mayor energía mediante el incremento del número de ondas por sesión; no obstante, encontraron una considerable mejora de la efectividad clínica y una reducción de los retratamientos (Budía Alba 2015). Un estudio prospectivo posterior corroboró los resultados iniciales de mayor efectividad (75% en el tratamiento estándar frente a 87,7% en el tratamiento ampliado) sin un incremento de las complicaciones observadas (Budía Alba 2017; Lopez-Acon 2015).

La LEOC se realiza de forma ambulatoria, y actualmente se suele llevar a cabo con petidina (sólo en el 23,5% de la serie fue prescrita con sedación). En los últimos años, con la aparición de las modernas máquinas de litotricia, se ha reducido ampliamente el requerimiento de analgesia/anestesia durante la sesión de litotricia, haciéndola más confortable para los pacientes.

La tasa de fragmentación actual no iguala a la de los primeros litotriptores, pero se ha reducido considerablemente el dolor y la yatrogenia durante dichas sesiones.

Una de las limitaciones a la hora de indicar la LEOC como tratamiento de la litiasis urinaria es el IMC, íntimamente relacionado con la distancia piel-litiasis, puesto que la distancia de penetración de la onda en el cuerpo es limitada. En nuestra serie el IMC medio de este grupo de paciente fue de 27,37 kg/m². Al aglutinar a los pacientes por grupos de peso, nos encontramos con que el 73,2% tenían un IMC inferior a 30 kg/m². Hubo 5 casos (1,5%) en los que se indicó LEOC a pacientes con obesidad mórbida, constituyendo una indicación poco razonable, ya que la probabilidad de fracaso es elevada en este tipo de pacientes, como publicó Delakas (OR 1,87; IC95 0,95; 3,77) (Delakas 2003). La obesidad (medida como índice de masa corporal o como distancia piel-cálculo) se relaciona de forma inversa con la efectividad de la LEOC tanto renal como ureteral. En el caso de las litiasis ureterales la distancia suele ser mayor que en las renales, por lo que la obesidad cobra, si cabe, aún más protagonismo.

Respecto a las características de la litiasis en cuanto a tamaño, la LEOC sigue siendo muy relevante en litiasis ureterales de hasta 1cm, y renales de un máximo de 2cm. Se ha publicado una tasa libre de litiasis a los 3 meses de hasta un 92% para litiasis renales, y de 84,9% para ureterales (Sener 2014). El hecho de que en nuestro trabajo encontremos que el número de litotricias realizadas disminuye conforme aumenta el tamaño de la litiasis es lógico, ya que si la distancia entre la piel y la litiasis es significativa (> 10 cm) la efectividad de la LEOC disminuye (Tran 2015). Por otra parte, debido al riesgo de desarrollar una calle litiásica y a la necesidad de retratamientos, en las litiasis mayores se tiende a preferir la URS.

5.4.6 Análisis descriptivo del empleo de la URS

Con el desarrollo de las técnicas mínimamente invasivas, la URS ha experimentado un considerable desarrollo, que ha consolidado su papel protagonista en el tratamiento de la litiasis renoureteral.

A diferencia de la LEOC, la URS precisa de mayor anestesia. En nuestra serie la mayoría de URS se practicaron con anestesia general y se realizó fragmentación con laser de la litiasis. En todos los casos el láser empleado fue Laser Holmium, lo cual va acorde a la literatura actual, que ha demostrado que este laser es el óptimo para las URS (tanto semirrígidas como flexibles), pues es eficaz en todo tipo de litiasis.

En el caso de la URS flexible, resulta relevante destacar que a pesar de que la mayoría de la litiasis eran de poca superficie, en un número no desdeñable de pacientes se realizó esta técnica en litiasis de más de 200 mm². Esto es explicable debido a la mejora tecnológica de los

ureteroscopios y del láser, pero también al perfeccionamiento de la técnica, que permite tratar correctamente litiasis grandes de un modo mínimamente invasivo. El principal papel de la URS flexible, en términos generales, constituye el tratamiento de las litiasis refractarias al tratamiento con LEOC y el tratamiento de las litiasis del grupo calicial inferior (40,3% de las URS flexibles), ya que consigue una tasa libre de litiasis mayor que con la LEOC (debido a la dificultad de expulsión de los fragmentos tras la litotricia). Existen numerosas publicaciones acerca del uso de la RIRS en litiasis de más de 2cm, consiguiendo unas tasas libres de litiasis de 83-91% (Geraghty 2015; Hyams 2010).

La proporción de pacientes que precisan derivación previa a la URS es similar en nuestro estudio (28,7%) a la de otras series de URS (26%) (Hyams 2010). Aunque no está indicada la cateterización rutinaria previa a la URS, sí que se ha demostrado que ésta facilita el acceso al tracto urinario superior, mejora la tasa libre de litiasis y las complicaciones intraoperatorias (Türk 2016a).

La URS cobra un papel relevante en las litiasis ureterales en los pacientes con obesidad mórbida, ya que en ocasiones puede ser difícil hacer llegar la LEOC. En nuestra serie de pacientes tratados con URS, el 29,2% presentaron obesidad (con un nada desdeñable 5,6% de pacientes con un IMC superior a 40kg/m²). Cabe destacar que del total de los pacientes del estudio, de los 15 con obesidad mórbida sólo el 66,7% se trataron con URS, siendo un 33,3% tratados con LEOC.

5.4.7 Análisis descriptivo del empleo del Tratamiento expulsivo

Hoy en día el tratamiento expulsivo en la litiasis ureteral está integrado en la práctica diaria de la urología. Aunque se ha demostrado que los calcioantagonistas y los alfabloqueantes mejoran el paso espontáneo de los cálculos ureterales, el empleo de los calcioantagonistas ha decaído (ningún caso en nuestra serie) en pos de la utilización de los alfabloqueantes y los AINE.

El primer estudio publicado al respecto fue en 1994 (Borghi 1994), cuando Borghi et al publicaron su experiencia con el nifedipino combinado con corticoides en las litiasis ureterales. En 2006 se publicó un primer metaanálisis (Hollingsworth 2006) estudiando los cálculos ureterales y el tratamiento con calcio-antagonistas o alfa-bloqueantes. En el grupo tratado hubo un 65% más de éxito en cuanto a la expulsión del cálculo. Se comparó la tamsulosina con nifedipino en dos de los estudios del metaanálisis, habiendo una tendencia a la superioridad de la tamsulosina en cuanto a tasa de expulsión, tiempo hasta la misma y menos uso de analgésicos (Wolf 2007).

La justificación actual del empleo de la terapia expulsiva se basa sobre todo en dos revisiones sistemáticas. Tanto la publicada en 2009 (que incluyó estudios anteriores a 2008) (Seitz 2009) como la de 2014 (que incluyó estudios previos a 2012) (Campschroer 2014)

concluyeron que en el tratamiento de la litiasis ureteral existía un beneficio clínico con la administración de alfabloqueantes o calcioantagonistas. Al analizar ambas revisiones, se observaron algunos sesgos, como el pequeño tamaño de las muestras de la mayoría de los estudios incluidos, diferencias en los criterios de inclusión o de la medición de los resultados. El beneficio a favor de la terapia expulsiva fue poco robusto desde el punto de vista estadístico, pero a pesar de ello ambas publicaciones sirvieron para que las guías clínicas recomendaran su uso. Existen algunas discordancias entre estos trabajos y algunos estudios randomizados doble ciego que no encuentran dicho beneficio (más allá de las litiasis de menos de 5mm en el uréter distal). El último metaanálisis al respecto concluyó que el tratamiento con alfabloqueantes favorecía la expulsión de litiasis de gran tamaño ubicadas en cualquier tramo del uréter (Hollingsworth 2016).

En 2018 se publicó una actualización de la revisión sistemática de 2012 (Campschroer 2018). Se incluyeron 67 estudios con 10,509 participantes en total. La mejoría en la expulsión de cálculos seguía siendo escasa, publicándose en el conjunto del estudio un riesgo relativo de expulsión de la litiasis de 1,45 (IC95 1,36-1,55 con evidencia de baja calidad); de hecho, al analizar un subgrupo con una calidad metodológica superior, el riesgo relativo se reducía a 1,16).

La voz discordante la encontramos en un ensayo clínico randomizado multicéntrico doble ciego, que no encontró diferencias entre placebo, tamsulosina o nifedipino en cuanto a la expulsión de litiasis ureterales únicas (Pickard 2015). Este estudio ofrecía una mayor calidad metodológica que las dos revisiones comentadas anteriormente, ya que constaba de una muestra de gran tamaño y homogénea. Este trabajo difiere de las dos revisiones sistemáticas previas en dos aspectos: en primer lugar, incluyó a pacientes con una litiasis ureteral de hasta 10mm, (sin ser limitante la localización de la misma). En segundo lugar, el endpoint fue la necesidad en las 4 semanas posteriores a la aleatorización de alguna maniobra invasiva para expulsar la litiasis. Las conclusiones de este trabajo difieren radicalmente con lo expuesto previamente acerca del beneficio de la terapia expulsiva. No sólo no hubo diferencias en cuanto a la necesidad de maniobras invasivas para eliminar la litiasis, sino tampoco en cuanto a necesidad de empleo de analgésicos, tiempo de expulsión de la litiasis o estado de salud (medido mediante los cuestionarios SF-36 y EQ-5D) (Pickard 2015).

La mayoría de las litiasis tratadas con esta modalidad fueron, en nuestro estudio, de pequeño tamaño (superficie media 22,03 mm²), siendo el uréter pelviano la localización más frecuente (59,3%). Cabe destacar el empleo de terapia expulsiva en 3 pacientes con litiasis de cáliz inferior, lo cual no está apoyado en ningún caso por la literatura, así como 24 casos de uréter lumbar, en los que dicha indicación tampoco está justificada.

5.4.8 Análisis descriptivo del empleo de la NLP

La NLP apareció como un tratamiento mínimamente invasivo para las litiasis renales de gran tamaño. No obstante, ha sufrido un importante desarrollo en los últimos años, tal y como se pone de manifiesto en nuestra serie: sólo el 63,5% de los casos en que se indicó NLP, se ejecutaron como NLP estándar. En el 34,9% de los casos se asoció la NLP como un acceso retrógrado de URS semirrígida o flexible, lo cual pone de manifiesto que actualmente la ECIRS (Endoscopic Combined Intrarenal Surgery) está ampliamente consolidada. Por otra parte, en 1 paciente (1,6% de los casos) se realizó un abordaje por miniperc. La miniperc se describió en 1997, y gracias a una menor yatrogenia en el parénquima renal ha demostrado menor sangrado y menor estancia hospitalaria (ElSheemy 2018; Liu 2018). Como contrapartida, dado el menor calibre del canal de trabajo, la fragmentación y extracción de litiasis de gran tamaño puede resultar más compleja. El porcentaje tan bajo de pacientes tratados con este abordaje mínimamente invasivo refleja que en nuestro medio aún no se ha implantado completamente.

El procedimiento de la NLP, al igual que ocurre en la URS, requiere de una fuente de energía que empleada de forma endoscópica fragmente la litiasis de un modo seguro, rápido y eficaz. Las principales fuentes de energía empleadas con el láser de holmio e itrio-aluminio-garnet (holmio:YAG), el litotritor ultrasónico, el litotritor neumático y el combinado ultrasónico-neumático. Los dispositivos que combinan la energía ultrasónica y neumática son más eficaces (Deane 2007). En nuestro trabajo se empleó la litotricia mecánica en la mayoría de los casos, bien aislada (82,5%) o en combinación con la ultrasónica (15,9%). Sólo en un paciente (1,6% de la serie), en el que se empleó el abordaje percutáneo para acceder a una litiasis del uréter lumbar, se utilizó el laser Holmium. Respecto a la dilatación, en nuestra serie se realizó con balón en la mayoría de los casos (77,8%). Se ha publicado una menor lesión parenquimatosa renal potencial y una menor pérdida hemática con los dilatadores de balón (Deane 2007).

Cabe realizar una especial mención a la posición del paciente en la NLP. La NLP se puede realizar con el paciente colocado en decúbito prono (tal y como se describió inicialmente) o en supino (descrito por Valdivia) (Valdivia 2011). En el 98,4% de nuestros casos la NLP se realizó en decúbito supino, siendo empleado el prono exclusivamente en 1 caso. Esto refleja la tendencia actual a utilizar esta posición en nuestro medio. Deane publicó una menor tasa de complicaciones, con una tasa sin cálculos comparable a la posición clásica en prono (Deane 2007). Falahatkar publicó un metanálisis al respecto, una similar tasa libre de litiasis, tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria, aunque menor necesidad de transfusiones (Falahatkar 2016). El trabajo de Patel mostró superior tasa libre de litiasis con la posición prono, con similares complicaciones (Patel 2017).

En nuestra serie el tamaño de las litiasis en que se indicó la NLP fue considerable (superficie media de 983,2 mm²). Además, se trataba de litiasis de gran dureza, con una media de 1000 UH.

5.4.9 Análisis descriptivo del empleo de la Quimiolisis

La quimiolisis oral es un tratamiento ampliamente extendido en las litiasis urinarias, sobre todo de ácido úrico. La alcalinización urinaria mediante citrato potásico o bicarbonato sódico (Türk 2016b; Türk 2016a) debe buscar un pH óptimo de 7.0-7.2 que disuelva la litiasis. En algunos casos se puede realizar una quimiolisis mediante irrigación de soluciones alcalinizantes o acidificantes. El empleo de dichas soluciones ha demostrado cierta eficacia, siempre y cuando se infunda a bajas presiones y con una vía urinaria libre de infecciones. En el caso de las litiasis de estruvita en 1959 (Mulvaney 1960) se introdujo la renacidina como una modificación de la solución de Suby y Albright de 1943 (Suby 1943). Debido a varios fallecimientos relacionados con su empleo, su uso decayó hasta los años 70, cuando Nemoy y Stamey protocolizaron la técnica de forma más segura (Nemoy 1971).

Todos los pacientes de nuestro estudio a quienes se indicó el tratamiento con quimiolisis oral presentaron litiasis de ácido úrico, con una media de UH de 416 (IC95% 372-467). Cabe destacar que en este grupo, no sólo el porcentaje de obesidad era relevante (23,7%) sino que existía un gran sedentarismo (el 52,6% no realizaban ninguna actividad física). El tratamiento alcalinizante está asociado habitualmente a obesidad y litiasis úricas (Türk 2016b). Sin embargo sólo 9 pacientes (23,7%) de nuestra serie eran obesos, y la misma proporción (9, 23,7%) eran diabéticos. Resulta contrario a las publicaciones actuales una proporción tan baja de diabéticos en este grupo de pacientes (Pazos Pérez 2018).

La localización de las litiasis fue, en este grupo de litiasis, muy homogénea, tanto a nivel renal como ureteral, lo cual pone de manifiesto que en este tipo de enfermos el tratamiento alcalinizante se empleó ampliamente independientemente de la ubicación de la misma. A diferencia de otros tratamientos como la URS o la LEOC (en los cuales la localización litiásica es determinante en la indicación del tratamiento), en el caso de las litiasis úricas la quimiolisis es útil en cualquier localización (Türk 2016a).

Necesitaron derivación urinaria previa al tratamiento el 24,2% (frente a 16,8% en las LEOC, 28,7% de las URS, 5,3% de expulsivo y 19% de las NLP). Este dato refleja que a pesar de que la quimiolisis es un tratamiento bien tolerado, no invasivo y con pocos efectos secundarios, en gran parte de los pacientes se requiere inicialmente una derivación urinaria, para a continuación recibir el tratamiento oral y esperar a la disolución de la litiasis.

5.4.10 Análisis descriptivo del empleo de la cirugía clásica

El gran desarrollo tecnológico y quirúrgico que ha tenido lugar en la litotricia y la cirugía endourológica (NLP y URS) han relegado a la cirugía “clásica” (abierta o laparoscópica, nefrectomías simples o parciales) a casos muy puntuales (Alivizatos 2006; Honeck 2009; Paik 2000; Segura 1990). Ya en el año 1989 se publicaron series con 4,1% de indicación de cirugía clásica (Assimos 1989), que bajaron en al 2,7% (Bichler 1997). Nuestro trabajo confirma dicha tendencia, al haber sólo 3 en este grupo (0,4%).

A pesar del consenso de que la mayoría de las litiasis renales complejas deben abordarse principalmente con PNL (o ECIRS), cuando se prevé que el abordaje percutáneo no vaya a tener éxito, o si éste ya ha fracasado, la cirugía abierta o laparoscópica puede ser una opción de tratamiento válida (Basiri 2014; Prakash 2014; Romero 2010; Singh 2014; Wang 2013). En nuestra serie, fueron todas litiasis coraliformes complejas, y en uno de los casos se asoció una heminefrectomía. Por lo tanto, aunque la tendencia es clara hacia los tratamientos mínimamente invasivos, existen algunos casos de tal severidad que obligan a realizar técnicas como la nefrectomía parcial o incluso la nefrectomía simple (generalmente tras haber confirmado mediante una gammagrafía renal la anulación funcional de parte o de la totalidad del riñón).

5.5 Análisis crítico de las indicaciones terapéuticas del tratamiento de la litiasis urinaria de acuerdo a la evidencia científica actual

La medicina basada en la evidencia constituye la utilización del método científico para ordenar y aplicar los datos existentes con el objeto de mejorar las decisiones en el campo de atención médica (Tenny 2018). Las guías clínicas mejoran, como es conocido, la atención de los pacientes (Chen 2005; Grimshaw 1993), además de conseguir mejorar la coste-efectividad de la actividad médica. Estudios previos realizados entre urólogos han demostrado que las guías clínicas son utilizadas ampliamente, siendo las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) las más utilizadas (71–100%) (Hendricksen 2017). En muchos países europeos, las directrices de la EAU han sido adoptadas y aplicadas por asociaciones urológicas nacionales o han sido usadas como punto de partida para posteriormente redactar sus propias guías de actuación nacional. No se puede olvidar, sin embargo, que al ser el objeto de la medicina (el ser humano) un sujeto heterogéneo, casi nunca es idéntico un paciente anónimo de un hospital determinado a los sujetos

que participaron en un determinado ensayo clínico. De ahí que la mejor ciencia disponible se combine con la experiencia clínica del profesional de la salud y las peculiaridades del paciente para llegar a la mejor decisión médica para ese paciente concreto. Consideramos oportuno realizar este comentario previamente a analizar la adherencia a las guías europeas en lo que respecta al tratamiento indicado por parte de los centros participantes en nuestro estudio. Son pocos los artículos en los que se analiza la adherencia a las guías clínicas, constituyendo este apartado de nuestra investigación no sólo de actualidad sino también novedoso.

La oficina de la EAU es responsable de la realización de las guías clínicas europeas de urología, a través de revisiones sistemáticas utilizando la metodología Cochrane. Las recomendaciones en dichas guías se evalúan de acuerdo con el nivel de evidencia, que proporciona un grado de recomendación según un Centro de Oxford modificado para niveles de medicina basados en la evidencia. En el ámbito urológico existen pocos estudios que se centren en analizar la adherencia a las guías clínicas.

Rahnama'i analizó la adherencia en lo que respecta al manejo de la nocturia (Rahnama'i 2018). En este trabajo publicó de cada uno de los apartados, tratamientos o pruebas solicitadas el porcentaje de cumplimentación, ofreciendo datos absolutos, y sin establecer ningún punto de corte mínimo de adherencia. La adherencia de los diferentes apartados osciló entre 0-96,5%. Nestler analizó la adherencia a las guías europeas de urología en cuanto al manejo del cáncer de testículo en Alemania, definiendo la adherencia a diferentes puntos como buena (>80%), intermedia (60-80%) y pobre o baja (<60%) (Nestler 2018). La adherencia en las diferentes categorías osciló entre el 32,2% y el 96,5%. En 2018 se realizó otro análisis de la adherencia a las guías europeas de urología por parte de una muestra de urólogos italianos, siendo la adherencia media en patología oncológica de 54,5-97,1%, y en patología no oncológica de 45-87,6%(Cacciamani 2018). En 2017 Se publicó otro trabajo analizando la adherencia a las guías europeas de urología en el manejo del cáncer vesical no músculo-invasivo, oscilando ésta entre el 25-100% según el indicador (Hendricksen 2017).

5.5.1 Análisis de la adherencia a las guías clínicas en cuanto al empleo de la Quimiolisis en la litiasis urinaria

La quimiolisis resuelve con éxito las litiasis úricas en un 70-80% de los casos, constituyendo por tanto el tratamiento de elección en dichas litiasis (Türk 2016b). En el empleo

de la quimiolisis como tratamiento de las litiasis urinarias no se evidenció una correcta adhesión a las recomendaciones de las guías clínicas, ya que sólo el 61,3% de los casos subsidiarios de ser tratados así, recibieron dicho tratamiento. Es remarcable, en primer lugar, que en algunos casos de litiasis úrica renal se pautó la terapia expulsiva, siendo este proceder contrario a las guías de recomendación, que limitan su uso al uréter.

En segundo lugar, es frecuente en la práctica clínica encontrar casos de litiasis úricas tratadas con LEOC o con URS. Estos tratamientos ofrecen, sobre todo en litiasis de gran tamaño, una resolución más rápida del proceso frente al tratamiento alcalinizante. En la litotricia, por ejemplo, tras una sesión de LEOC se puede incrementar la superficie litiásica en contacto con la orina, con lo que el posterior tratamiento alcalinizante puede ser más eficaz. No obstante, antes de someter a un paciente a un tratamiento con URS o LEOC por una litiasis úrica, se le debe pautar la quimiolisis (Türk 2016a). Sólo en algunos casos puntuales de pacientes que no toleran o que presentan contraindicación de la alcalinización se puede plantear de inicio un tratamiento con litotricia o con URS (Ma 2018).

Respecto al empleo de la NLP en la litiasis úrica, cabe destacar que puede ser una opción en aquellos casos con criterios favorables para dicha intervención y en los cuales la quimiolisis no haya resuelto el cálculo. En este trabajo, no obstante, y tal y como se detalló en el apartado Material y Métodos, los pacientes incluidos presentaban litiasis que no habían recibido ningún tratamiento previo. Por ello, al tratarse del primer tratamiento indicado en estos pacientes, la recomendación de las guías es claramente la quimiolisis.

5.4.2 Análisis de la modalidad de tratamiento utilizada en función de la localización, el tamaño de la litiasis y los niveles de atenuación de las mismas (UH)

A) Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales

La NLP constituye un tratamiento de gran relevancia en las litiasis renales, aglutinando prácticamente al mismo número de casos que la URS. En el caso de las litiasis renales de gran tamaño, como es lógico, el papel de la NLP es aún mayor. La eficacia del tratamiento con NLP no se afecta por el tamaño litiásico, mientras que en el caso de la LEOC y de la URS, la tasa libre de litiasis sí que es inversamente proporcional al tamaño de la litiasis. La LEOC consigue buenos resultados con litiasis de hasta 2 cm, excepto para las de cáliz inferior (Türk 2016a). La endourología constituye una buena alternativa a la LEOC ya que alcanza la eliminación de la litiasis

en un menor tiempo y con menos número de procedimientos. En el caso de litiasis mayores de 20 mm es preferible el empleo de la NLP ya que con LEOC se necesitarían múltiples procedimientos, y existiría un elevado riesgo de obstrucción ureteral. Aunque la URS (RIRS) no se debe emplear en litiasis de más de 20 mm como primera línea en casos no complicados, ya que la tasa libre de litiasis se ve reducida y pueden ser necesarios varios procedimientos, sí que se contempla como primera elección en caso de que la NLP esté contraindicada y en centros experimentados (Türk 2016a).

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de cáliz inferior

En el caso de las litiasis renales de cáliz inferior de pequeño tamaño se observó un alto grado de adherencia a las guías (91,4%), pues tanto la litotricia (en casos con factores favorables) como la URS se contemplan como tratamientos de primera línea. El dato anómalo es que un 8,6% hayan sido tratados con terapia médica expulsiva. Pautar este tratamiento en las litiasis renales ya supone una práctica heterodoxa, pero hacerlo además en una litiasis ubicada en el grupo calicial inferior supone una indicación inadecuada. Debido a que en este grupo de pacientes sólo se dispuso de los valores de atenuación en 3 casos, no es posible realizar un análisis dividiendo a los pacientes según las UH.

En las litiasis de cáliz inferior la rentabilidad de la LEOC para conseguir destruir la litiasis es algo menor que en otras localizaciones. Esto no se debe al mecanismo de desintegración (la fragmentación es equiparable a la obtenida en litiasis ubicadas en otros lugares) sino a que los restos litiásicos pueden permanecer en el cáliz y no ser eliminados. De hecho, las tasas libre de litiasis con LEOC en esta localización son de un 25-95% (Türk 2016a). Por ello se tiende a recomendar el uso de tratamientos endoscópicos, incluso para litiasis de pequeño tamaño. Esta recomendación es más enérgica en los casos en que existen factores predictores de mal resultado con la LEOC, recomendándose entonces NLPC o RIRS. Dependiendo del cirujano, con RIRS se han descrito buenos resultados de litiasis de hasta 3cm (aunque se suelen necesitar varios procedimientos).

En el caso de las litiasis de cáliz inferior de 1-2cm, resulta algo complejo su análisis. Una limitación de nuestro estudio es no disponer de datos anatómicos infundibulares que nos permitieran identificar la existencia o no de factores desfavorables para la LEOC. En caso de haber dispuesto de esta información, podríamos haber analizado si los pacientes recibieron o no el tratamiento recomendado como primera opción (recordemos que de la existencia de dichos factores depende que las guías recomienden el uso de la LEOC o de la endoscopia). Al no disponer de estos datos, y dado que todos fueron tratados con LEOC o Endoscopia (en su vertiente de URS

o de NLP), la adherencia que hemos considerado es completa, del 100%. Este grupo de litiasis son, de hecho, bastante complacientes en cuanto a la elección del tratamiento, pues se obtiene una tasa libre de litiasis similar con cualquiera de ellos (siempre y cuando se tengan en cuenta los factores referidos con anterioridad, y explicados con detalle en la introducción del trabajo) (Gupta 2000). Al dividir a los pacientes en función de las UH, no se observaron diferencias en el tratamiento indicado en nuestra serie.

El análisis del tratamiento empleado en las litiasis de cáliz inferior de más de 2cm es inexacto, debido al tamaño muestral. Al tratarse sólo de 4 casos no es factible extraer conclusiones. No obstante, es llamativo que sólo en el 25% de los casos se prescribió la NLP, que es claramente la primera opción en las guías clínicas. Es cierto que la segunda indicación de tratamiento aglutina a la totalidad de los casos, pero la cifra de pacientes tratados con NLP es inferior a la esperable. La NLP es una técnica con una curva de aprendizaje elevada, y técnicamente más compleja que la URS, por lo que en muchos centros se limita su uso. El desarrollo tecnológico, la mejora en el instrumental endoscópico y las fibras de laser, han incrementado considerablemente la eficacia de los tratamientos endoscópicos con ureteroscopia (tanto semirrígida como flexible). De hecho, litiasis de gran tamaño son manejadas en muchas ocasiones, como se pone de manifiesto en nuestra serie, con ureteroscopia. Por supuesto, pacientes obesos o con trastornos de la coagulación, se benefician de un abordaje endoscópico frente a la NLP clásica.

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior

El primer dato que merece nuestra consideración, es que el tratamiento más empleado en el conjunto de litiasis renales de localización diferente al cáliz inferior es la LEOC (77%). A pesar de los avances en la endourología y en la cirugía mínimamente invasiva, la litotricia sigue constituyendo hoy en día el principal pilar del tratamiento de las litiasis renales (no sólo en nuestro medio sino también en la mayoría de servicios de urología que abordan la litiasis de un modo integral). Seklehner objetivó un incremento en el uso de la URS para las litiasis renales, pero todavía muy inferior al empleo de la LEOC (15,3% frente a 84,7%) (Seklehner 2015).

En el caso de las litiasis de menos de 1 cm se han demostrado similares resultados con la LEOC y la URS. Por ello en las guías clínicas comparten nivel de recomendación. En nuestra serie casi todos los pacientes (97%) fueron tratados así. A pesar de que la NLP se contempla en algunos casos, a modo de segundo escalón, en nuestra serie no fue indicada en ningún caso. Algo similar ocurre con las litiasis de 1-2cm, grupo en el cual cualquiera de los tres tratamientos (LEOC, URS o NLP) es aceptado, alcanzándose una adherencia del 100%. Y es que en este grupo intermedio, dado el tamaño y localización de las litiasis, ninguna serie ha logrado demostrar que un

tratamiento sea mejor respecto a los otros (Zheng 2014). Sin embargo, la contrapartida de esta laxitud en cuanto a recomendaciones clínicas es que en ocasiones al urólogo le resulta difícil tomar una decisión en este grupo de pacientes, valiéndose entonces de datos clínicos como la anatomía del sistema excretor, el antecedente de litiasis, o las características clínicas del enfermo (comorbilidades, obesidad, etc.), que finalmente hacen decantarse al clínico hacia uno u otro tratamiento.

En las litiasis de hasta 2cm no disponemos de información suficiente como para dividir a los pacientes según las UH, por lo que no podemos analizar la selección del tratamiento según los niveles de atenuación. Este hecho constituye una limitación de nuestro estudio, ya que disponer de dicha información hubiera permitido analizar con mayor profundidad la indicación de tratamiento (por ejemplo la elección de RIRS en vez de LEOC) (Nakasato 2014).

En el otro extremo encontramos las litiasis de más de 2cm. Se ha demostrado, y así lo reflejan las guías clínicas europeas, que en este tipo de litiasis la NLP consigue mejores resultados, quedando la LEOC y la RIRS relegadas a un segundo escalón (Srisubat 2014). Sin embargo, al igual que ocurría con las litiasis del cáliz inferior, el porcentaje de pacientes tratados con RIRS en considerable (25%), alcanzándose sólo un 58,3% de adherencia al primer nivel de recomendación (la NLP). El desarrollo tecnológico y el perfeccionamiento de la RIRS está produciendo, sin duda, un cambio en el tratamiento de las litiasis renales de gran tamaño. La dificultad técnica de la NLP, la curva de aprendizaje y la tendencia a la miniaturización de la NLP está haciendo que la RIRS adquiera mayor protagonismo en litiasis de gran tamaño. Aunque la NLP sigue siendo la base del tratamiento de este tipo de pacientes, el futuro apunta hacia la RIRS y la miniperc por el desarrollo tecnológico de los láseres. En nuestro medio, existe una tendencia hacia el uso de la RIRS incluso en litiasis de gran tamaño. Dentro de este grupo de litiasis de más de 2cm sí que se pudo analizar la influencia de las UH en la toma de decisiones, sin hallarse diferencias significativas.

B) Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis ureterales

En las litiasis ureterales la tasa libre de litiasis es similar cuando se emplea la LEOC y la URS. Sin embargo, la URS permite una resolución más rápida del episodio (sobre todo en las litiasis distales). La URS se asocia a una mayor tasa libre de litiasis a las 4 semanas, pero esta cifra se equipara con la LEOC a los 3 meses (Wolf 2007). En el caso de las litiasis ureterales de nuestra serie, como era de esperar la NLP es anecdótica, habiéndose utilizado sólo en 1 caso (se empleó un abordaje anterógrado para poder acceder a la litiasis ureteral). En nuestra serie todas las litiasis ureterales de más de 1cm fueron abordadas mediante URS.

El Panel de expertos que confeccionan las guías europeas de urología recalca que es difícil establecer una medida concreta en mm que diferencie las litiasis ureterales que deben tratarse frente a aquellas que deben observarse (Türk 2016a). A pesar de que existen metaanálisis mostrando que las litiasis ureterales tratadas con alfabloqueantes o nifedipino tienen más tasa de eliminación, existen estudios multicéntricos doble ciego controlados con placebo y randomizados en los que no queda tan claro, más allá de las litiasis de uréter distal de menos de 5mm (Pickard 2015). El Panel concluye que la terapia expulsiva debe ser ofrecida a los pacientes con litiasis de uréter y que puedan ser candidatos a un tratamiento conservador (obteniendo mayor beneficio cuanto más distal sea la litiasis).

Como norma general, a mayor tamaño del cálculo se precisa una intensidad de tratamiento mayor. Por ello conforme aumenta el tamaño del cálculo la LEOC pierde protagonismo frente a la URS. Por otra parte, tradicionalmente cuanto más proximal es un cálculo mayores eran las complicaciones asociadas a la URS, pero las de la LEOC se mantenían estables. Este último hecho, sin embargo, ha cambiado mucho, pues con los URS flexibles las complicaciones se han reducido considerablemente (Cui 2015)c. En tercer lugar, a medida que los cálculos son de mayor dureza, o que el paciente es más obeso, el tratamiento endoscópico consigue mejores resultados (Wolf 2007).

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis de uréter lumbar

En las litiasis de uréter lumbar de menos o igual a 1cm, la adherencia ha sido del 100%, ya que las Guías Europeas de Urología recomiendan el tratamiento tanto con LEOC como con URS como primera opción (a lo cual podemos sumar los pacientes tratados con terapia expulsiva). En las litiasis de uréter lumbar de >1 cm de uréter lumbar sólo en el 51,2% hubo adherencia al primer nivel de recomendación (la URS, anterógrada o retrograda), habiendo un número considerable de pacientes (48,8%) en los que se indicó la LEOC, que es el segundo nivel de recomendación. Las tasas libre sin litiasis en las litiasis ureterales son similares para la URS y la LEOC, aunque las litiasis mayores consiguen un mejor resultado con la URS. Por supuesto la densidad de la litiasis, el hábito corporal, la comorbilidad del paciente y otros factores influirán en la decisión final de tratamiento. En los pacientes obesos, debido a la distancia piel-cálculo, la LEOC pierde eficacia, siendo la URS una buena opción terapéutica (Drake 2017; Ishii 2016).

En un caso de litiasis de uréter lumbar se indicó la NLP. Este caso, a pesar de ser poco frecuente, está contemplado en la literatura. El acceso percutáneo anterógrado a las litiasis ureterales se contempla en casos seleccionados como litiasis impactadas de uréter lumbar o en aquellos pacientes en los que no es posible acceder retrógradamente o manipular el uréter (Manikandan 2016).

De nuevo nos encontramos, a la hora de intentar analizar a los pacientes en función de las UH, con la limitación de no disponer de este dato. Asumiendo esta limitación, con los datos disponibles, no se encontraron diferencias en las indicaciones según las UH.

Análisis de la adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis de uréter distal (pelviano)

En uréter distal las guías recomiendan que el tratamiento de las litiasis < 1cm sea indistintamente con LEOC o URS (Türk 2016a). En nuestra serie el tratamiento más indicado fue la terapia expulsiva (53,4%). Si consideramos el tratamiento expulsivo (53,4%) también como primer nivel de indicación, la adherencia en este grupo sería del 100%. No obstante, dado que tras las recientes publicaciones el papel de la terapia expulsiva es controvertido (Pickard 2015), consideramos más oportuno ceñirnos al 46,7% de adherencia propio de la LEOC y URS.

Cuando la litiasis de uréter distal es de mayor tamaño, la adherencia a las recomendaciones es menor, ya que incluso sumando la primera recomendación (URS, con 73,3%) con la segunda (LEOC, con 13,3%) sólo se alcanzó una adherencia del 86,6%. Cabe destacar que nada menos que el 13,3% fueron tratadas con terapia expulsiva.

Existen dos estudios aleatorios comparando URS y LEOC en cálculos de uréter distal, con resultados discordantes. Peschel et al. (Peschel 1999) publicó tasas de éxito similares (100% y 90% respectivamente), aunque la URS fue superior por tener menor tiempo operatorio y menos días hasta quedar libre de litiasis. Sin embargo Pearle (Pearle 2001) publicó resultados opuestos, con un éxito similar (cercano al 100% en ambos grupos) pero con un tiempo operatorio menor y con menos complicaciones en el grupo de LEOC. Posteriormente se han realizado tres estudios que han aportado más luz a este tema, utilizando tratamientos más contemporáneos. Así, la tasa global sin cálculos de la LEOC para litiasis de uréter proximal menor de 1 cm es de 74%, frente a 92% de la URS. En el caso de cálculos de más de 1cm las tasas son de 41% para LEOC y 84% para URS. Ambos procedimientos tuvieron similares complicaciones. Por tanto, para cualquier tamaño, la tasa de resolución en las litiasis de uréter proximal es mejor con URS que con LEOC (Wolf 2007).

En nuestra serie no hubo ningún paciente con litiasis de uréter distal y más de 1000 UH, por lo que no se pudo realizar un análisis acerca de la influencia de los niveles de atenuación en la indicación del tratamiento.

6. Conclusiones

1. La incidencia estimada de la enfermedad litiásica renoureteral candidata a tratamiento activo en la Comunidad Valenciana fue de 63,36 casos por 100.000 habitantes/año. La incidencia calculada en nuestro trabajo es inferior a la de la mayoría de estudios previos (tanto nacionales como internacionales), que analizan incidencia de litiasis de un modo más amplio (no sólo la candidata a tratamiento activo).
2. La edad media de la muestra estudiada y la distribución por sexos fueron acordes a los datos publicados en estudios previos. Al igual que en los estudios publicados previamente, en nuestro trabajo se evidenció una alta proporción de pacientes con comorbilidades, siendo la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes las más frecuentes. La proporción de pacientes con antecedente familiar o personal de litiasis fue superior a la publicada en otros trabajos nacionales o internacionales.
3. Se encontraron diferencias en función del sexo en cuanto a tamaño de la litiasis, distancia piel-cálculo, composición de las litiasis y urinocultivo. La composición litiásica más frecuente fue cálcica.
4. La incidencia real de casos de litiasis candidatos a tratamiento activo fue la esperable de acuerdo a la población existente. La distribución espacial de la incidencia de litiasis candidata a tratamiento activo en la Comunidad Valenciana indicó que el factor geográfico no es un factor determinante.
5. Se observó una inadecuada adherencia a las guías clínicas en cuanto al uso del tratamiento expulsivo, de la quimiolisis y al tratamiento de las litiasis renales mayores de 2cm, de uréter lumbar mayores de 1cm y de uréter distal menores de 1cm. Se observó una adecuada adherencia a las guías clínicas en el tratamiento de las litiasis renales de menos de 2cm, ureterales distales de más de 1cm y ureterales lumbares de menos de 1cm.
6. No se hallaron diferencias en la indicación de tratamiento en función de la disponibilidad de medios tecnológicos para tratar la enfermedad litiásica.

Bibliografía

Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan A V, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 2004;65(2):386–92.

Aemet. Iberian climate atlas. Agencia Estatal Meteorol. Minist. Medio Ambient. y Medio Rural y Mar. 2011.

Aibar Arregui MA, Gutiérrez Samper AP, Rodrigo Val MP, Laborda Ezquerro K, Hernández Bono AB, Blasco Villacampa G. Litiasis renal en el área III de Zaragoza: bioquímica y epidemiología. *Actas Urológicas Españolas.* Elsevier España S. L.; 2004;28(9):661–5.

Akinci M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur. Urol.* 1991;20(3):200–3.

Alapont Pérez FM, Gálvez Calderón J, Varea Herrero J, Colome Borros G, Olaso Oltra A, Sánchez Bisoso JR. [Epidemiology of urinary lithiasis]. *Actas Urol. españolas.* 2001;25(5):341–9.

Alivizatos G, Skolarikos A. Is there still a role for open surgery in the management of renal stones? [Internet]. *Curr. Opin. Urol.* 2006. p. 106–11.

Amato M, Lusini ML, Nelli F. Epidemiology of nephrolithiasis today. *Urol. Int.* 2004;72 Suppl 1:1–5.

Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the national health and nutrition examination survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur. Urol.* 2014;66(4):724–9.

Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. [Prevalence of obesity in Spain]. *Med. Clin. (Barc).* 2005;125(12):460–6.

Arrabal Martín M. Litotricia extracorpórea en España en el siglo xx. *Actas Urológicas Españolas.* 2000;24(9):699–708.

Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol. Res.* 1984;12(1):1–5.

Asplin JR, Parks JH, Coe FL. Dependence of upper limit of metastability on supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1997;52(6):1602–8.

Assimos DG, Boyce WH, Harrison LH, McCullough DL, Kroovand RL, Sweat KR. The role of open stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Urol.* 1989;142(2 Pt 1):263–7.

Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Silva EK, Pitta R, Atan F, et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology.* 2005;65(5):858–61.

Bandi G, Best SL, Nakada SY. Current Practice Patterns in the Management of Upper

Urinary Tract Calculi in the North Central United States. *J. Endourol.* 2008;

Basiri A, Tabibi A, Nouralizadeh A, Arab D, Rezaeetalab GH, Hosseini Sharifi SH, et al. Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with renal pelvic stones: a randomized clinical trial. *Urol. J.* 2014;11(6):1932–7.

Bataille P, Charransol G, Gregoire I, Daigre JL, Coevoet B, Makdassi R, et al. Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J. Urol.* 1983;130(2):218–23.

Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1994;94(5):1714–21.

Beiko DT, Denstedt JD. Advances in ureterorenoscopy. *Urol. Clin. North Am.* Elsevier; 2007;34(3):397–408.

Bensalah K, Pearle M, Lotan Y. Cost-Effectiveness of Medical Expulsive Therapy Using Alpha-Blockers for the Treatment of Distal Ureteral Stones. *Eur. Urol.* Elsevier; 2008;53(2):411–9.

Bichler KH, Lahme S, Strohmaier WL. Indications for Open Stone Removal of Urinary Calculi. *Urol. Int.* 1997;59(2):102–8.

Borghi L, Ferretti PP, Elia GF, Amato F, Melloni E, Trapassi MR, et al. Epidemiological study of urinary tract stones in a northern Italian city. *Br. J. Urol.* 1990;65(3):231–5.

Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J. Urol.* 1996;155(3):839–43.

Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Giannini A, Quarantelli C, et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Urol.* 1994;152(4):1095–8.

Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(2):77–84.

Boyce WH, Garvey FK, Strawcutter HE. Incidence of urinary calculi among patients in general hospitals, 1948 to 1952. *J. Am. Med. Assoc.* 1956;161(15):1437–42.

Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988;66(1):140–6.

Budía Alba A, Bahilo Mateu P, Ordaz Jurado G, López-Acón JD, Trassierra Villa M, Boronat Tormo F. [New strategies and protocols in SWL.]. *Arch. Esp. Urol.* 2017;70(1):113—123.

Budia Alba A, Lopez Acon JD, Polo-Rodrigo A, Bahilo-Mateu P, Trassierra-Villa M, Boronat-

Tormo F. Analysis of the safety profile of treatment with a large number of shock waves per session in extracorporeal lithotripsy. *Actas Urol Esp.* 2015;39(5):291–5.

Cacciamani G, Artibani W, Briganti A, N'Dow J. Adherence to the European Association of Urology Guidelines: A National Survey among Italian Urologists. *Urol. Int.* 2018;100(2):139–45.

Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol. Clin. North Am.* 2007;34(3):335–46.

Campschroer T, Zhu X, Vernooij RW, Lock MTWT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones [Internet]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. p. CD008509.

Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MTWT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones [Internet]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. p. CD008509.

Cano-Castiñeira R, Carrasco-Valiente J, Pérula-de-Torres LAA, Jiménez-García C, Olaya-Caro I, Criado-Larumbe M, et al. Prevalence of Renal Stones in Andalusian Population: Results of PreLiRenA Study. *Actas Urol. españolas.* 2014;39(1):26–31.

Chandhoke PS. When is medical prophylaxis cost-effective for recurrent calcium stones? *J. Urol.* 2002;168(3):937–40.

Chandhoke PS. Evaluation of the Recurrent Stone Former. *Urol. Clin. North Am.* 2007;34(3):315–22.

Chen Q, Lu W, Kupelian P, Langen K, Meeks S, Ruchala K, et al. SU-FF-J-85: Automatic Seed Detection in MVCT Images for Prostate Radiotherapy. *Med. Phys.* 2005;32(6):1939.

Chen YY, Roseman JM, Devivo MJ, Huang CT. Geographic variation and environmental risk factors for the incidence of initial kidney stones in patients with spinal cord injury. *J. Urol.* 2000;164(1):21–6.

Chou Y-H, Su C-M, Li C-C, Liu C-C, Liu M-E, Wu W-J, et al. Difference in urinary stone components between obese and non-obese patients. *Urol. Res.* 2011;39(4):283–7.

Cifuentes L. [Litiasis del aparato urinario]. *Med.* 1980;46:2861.

Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2002;178(1):101–3.

Conte A, Genestar C, Grases F, March JG, Martín M, Vallescar R. [Epidemiología de la litiasis renal en la Comunidad Balear. Palma de Mallorca. 1991.

Croppi E, Ferraro PM, Taddei L, Gambaro G. Prevalence of renal stones in an Italian urban population: a general practice-based study. *Urol. Res.* 2012;40(5):517–22.

Cui X, Ji F, Yan H, Ou TW, Jia CS, He XZ, et al. Comparison between Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy and Ureteroscopic Lithotripsy for Treating Large Proximal Ureteral Stones: A Meta-analysis. *Urology.* 2015;85(4):748–56.

Curhan GC. Dietary calcium, dietary protein, and kidney stone formation. *Miner.*

Electrolyte Metab. 1997;23(3-6):261-4.

Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ. Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. *J. Urol.* 1994;151(4):838-41.

Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch. Intern. Med.* 2004;164(8):885-91.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998;9(9):1645-52.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N. Engl. J. Med.* 1993;328(12):833-8.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997;8(10):1568-73.

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999;10(4):840-5.

D'Angelo A, Calò L, Cantaro S, Giannini S. Calciotropic hormones and nephrolithiasis. *Miner. Electrolyte Metab.* 1997;23(3-6):269-72.

Daudon M. [Epidemiology of nephrolithiasis in France]. *Ann. Urol. (Paris).* 2005;39(6):209-31.

Dauw CA, Kaufman SR, Hollenbeck BK, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS, et al. Expulsive Therapy Versus Early Endoscopic Stone Removal in Patients with Acute Renal Colic: A Comparison of Indirect Costs. *J. Urol.* 2014;191(3):673-7.

Deane LA, Clayman R V. Advances in percutaneous nephrostolithotomy. *Urol. Clin. North Am.* 2007;34(3):383-95.

Dede O, Şener NC, Baş O, Dede G, Bağbancı MŞ. Does morbid obesity influence the success and complication rates of extracorporeal shockwave lithotripsy for upper ureteral stones? *Turk Urol. Derg.* 2015;41(1):20-3.

Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Lianos E, Mavromanolakis E. Independent predictors of failure of shockwave lithotripsy for ureteral stones employing a second-generation lithotripter. *J. Endourol.* 2003;17(4):201-5.

Drake T, Grivas N, Dabestani S, Knoll T, Lam T, MacLennan S, et al. What are the Benefits and Harms of Ureteroscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. *Eur. Urol.* 2017;72(5):772-86.

Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J. Urol.* 2004;172(1):159-63.

ElSheemy MS, Elmarakbi AA, Hytham M, Ibrahim H, Khadgi S, Al-Kandari AM. Mini vs

standard percutaneous nephrolithotomy for renal stones: a comparative study. *Urolithiasis*. 2018;1-8.

Falahatkar S, Mokhtari G, Teimoori M. An update on supine versus prone percutaneous nephrolithotomy: A meta-analysis [Internet]. *Urol. J*. 2016. p. 2814-22.

Fellström B, Danielson BG, Karlström B, Lithell H, Ljunghall S, Vessby B, et al. Effects of high intake of dietary animal protein on mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. *Br. J. Urol*. 1984;56(3):263-9.

Fujita K. Epidemiology of urinary stone colic. *Eur. Urol*. 1979;5(1):26-8.

Gentle DL, Stoller ML, Bruce JE, Leslie SW. Geriatric urolithiasis. *J. Urol*. 1997;158(6):2221-4.

Geraghty R, Abourmarzouk O, Rai B, Biyani CS, Rukin NJ, Somani BK. Evidence for Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation (URSL) for Large Renal Stones in the Modern Era [Internet]. *Curr. Urol. Rep*. 2015. p. 54.

Ghani KR, Roghmann F, Sammon JD, Trudeau V, Sukumar S, Rahbar H, et al. Emergency department visits in the United States for upper urinary tract stones: Trends in hospitalization and charges. *J. Urol*. 2014;191(1):90-6.

Giedelman C, Arriaga J, Carmona O, de Andrade R, Banda E, Lopez R, et al. Laparoscopic Anatomic Nephrolithotomy: Developments of the Technique in the Era of Minimally Invasive Surgery. *J. Endourol*. 2012;26(5):444-50.

Grases F, Conte A, March JG, Genestar C, Costa-Bauzá A, Martin M, et al. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands community. *Int. Urol. Nephrol*. 1994;26(2):145-50.

Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342(8883):1317-22.

Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Dissolved urate salts out calcium oxalate in undiluted human urine in vitro: implications for calcium oxalate stone genesis. *Chem. Biol*. 2003;10(3):271-8.

Grover PK, Ryall RL. Urate and calcium oxalate stones: from repute to rhetoric to reality. *Miner. Electrolyte Metab*. 1994;20(6):361-70.

Gupta NP, Ansari MS, Kesarvani P, Kapoor A, Mukhopadhyay S. Role of computed tomography with no contrast medium enhancement in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary calculi. *BJU Int*. 2005;95(9):1285-8.

Gupta NP, Singh D V, Hemal AK, Mandal S. Infundibulopelvic anatomy and clearance of inferior caliceal calculi with shock wave lithotripsy. *J. Urol*. 2000;163(1):24-7.

Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int*. 1990;38(4):728-35.

Healy KA, Ogan K. Pathophysiology and Management of Infectious Staghorn Calculi. *Urol. Clin. North Am*. 2007;34(3):363-74.

Hendricksen K, Aziz A, Bes P, Chun FK-H, Dobruch J, Kluth LA, et al. Discrepancy Between European Association of Urology Guidelines and Daily Practice in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a European Survey. *Eur. Urol. Focus*. 2017;

Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann K-U, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur. Urol.* 2003;44(6):709–13.

Hiatt RA, Dales LG, Friedman GD, Hunkeler EM. Frequency of urolithiasis in a prepaid medical care program. *Am. J. Epidemiol.* 1982;115(2):255–65.

Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MAM, Sukumar S, Yan P, Kuntz GM, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355.

Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* (London, England). Elsevier; 2006;368(9542):1171–9.

Holman CDJ, Wisniewski ZS, Semmens JB, Bass AJ. Changing treatments for primary urolithiasis: Impact on services and renal preservation in 16 679 patients in Western Australia. *BJU Int. Wiley/Blackwell* (10.1111); 2002;90(1):7–15.

Honeck P, Wendt-Nordahl G, Krombach P, Bach T, Häcker A, Alken P, et al. Does Open Stone Surgery Still Play a Role in the Treatment of Urolithiasis? Data of a Primary Urolithiasis Center. *J. Endourol.* 2009;23(7):1209–12.

Hyams ES, Munver R, Bird VG, Uberoi J, Shah O. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience. [Internet]. *J. Endourol.* 2010. p. 1583–8.

Iguchi M, Umekawa T, Katoh Y, Kohri K, Kurita T. Prevalence of urolithiasis in Kaizuka City, Japan--an epidemiologic study of urinary stones. *Int. J. Urol.* 1996;3(3):175–9.

Ishii H, Couzins M, Aboumarzouk O, Biyani CS, Somani BK. Outcomes of Systematic Review of Ureteroscopy for Stone Disease in the Obese and Morbidly Obese Population. *J. Endourol.* 2016;30(2):135–45.

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(7):669–83.

Jewett MAS, Bombardier C, Menchions CWB. Comparative costs of the various strategies of urinary stone disease management. *Urology*. Elsevier; 1995;46(3 SUPPL. 1):15–22.

Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int.* 1979;16(5):624–31.

Kerstetter J, Caballero B, O'Brien K, Wurtman R, Allen L. Mineral homeostasis in obesity: effects of euglycemic hyperinsulinemia. *Metabolism*. 1991;40(7):707–13.

Kramer HJ, Choi HK, Atkinson K, Stampfer M, Curhan GC. The association between gout

and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. *Kidney Int.* 2003;64(3):1022–6.

Kumar A, Vasudeva P, Nanda B, Kumar N, Jha SK, Singh H. A Prospective Randomized Comparison Between Laparoscopic Ureterolithotomy and Semirigid Uteroscopy for Upper Ureteral Stones >2 cm: A Single-Center Experience. *J. Endourol.* 2015;29(11):1248–52.

Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, Paterson RF, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int.* 2003;64(6):2150–4.

Lee S-C, Kim Y-J, Kim T-H, Yun S-J, Lee NK, Kim W-J. Impact of obesity in patients with urolithiasis and its prognostic usefulness in stone recurrence. *J. Urol.* 2008;179(2):570–4.

Lemann J, Piering WF, Lennon EJ. Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation. *N. Engl. J. Med.* 1969;280(5):232–7.

Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho K-L, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int.* 2006;69(4):760–4.

Liu Y, AlSmadi J, Zhu W, Liu Y, Wu W, Fan J, et al. Comparison of super-mini PCNL (SMP) versus Miniperc for stones larger than 2 cm: a propensity score-matching study. *World J. Urol.* 2018;36(6):955–61.

Lopez-Acon J, Budia A, Trassierra M, Bahilo P, Alvarez A, Boronat F, et al. Is an increase in the number of shock waves per session effective and safe in extracorporeal lithotripsy? a randomized, prospective and comparative study [Internet]. *J. Urol.* 2015. p. e454–e454.

Lotan Y, Pearle MS. Economics of Stone Management. *Urol. Clin. North Am.* 2007;34(3):443–53.

Ma Q, Fang L, Su R, Ma L, Xie G, Cheng Y. Uric acid stones, clinical manifestations and therapeutic considerations. *Postgrad. Med. J.* 2018;458–62.

Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004;65(4):1422–5.

Manikandan R, Mittal JK, Dorairajan LN, Mishra AK, Sreerag KS, Verma A. Endoscopic Combined Intrarenal Surgery for Simultaneous Renal and Ureteral Stones: A Retrospective Study. *J. Endourol.* 2016;30(10):1056–61.

Matlaga BR. Contemporary Surgical Management of Upper Urinary Tract Calculi. *J. Urol.* 2009;

Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Economic outcomes of treatment for ureteral and renal stones: A systematic literature review. *J. Urol. Elsevier;* 2012;188(2):449–54.

Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2003;37(1):64–70.

Miller NL, Evan AP, Lingeman JE. Pathogenesis of renal calculi. *Urol. Clin. North Am.*

2007;34(3):295–313.

Mulvaney WP, Ibañez JG, Ratledge HW. The use of renacidin in preventing calcification of indwelling catheters. *Surgery*. Elsevier; 1960;48(3):584–7.

Nakasato T, Morita J, Ogawa Y. Evaluation of Hounsfield Units as a predictive factor for the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy and stone composition. *Urolithiasis*. 2014;43(1):69–75.

Nemoy NJ, Stamey TA. Surgical, Bacteriological, and Biochemical Management of “Infection Stones.” *JAMA J. Am. Med. Assoc. American Medical Association*; 1971;215(9):1470–6.

Nestler T, Baunacke M, Dräger D, von Landenberg N, Groeben C, Huber J. Testicular cancer guideline adherence and patterns of care in Germany: A nationwide survey. *Eur. J. Cancer Care (Engl)*. 2018;e12917.

Ng CF, Siu DYW, Wong A, Goggins W, Chan ES, Wong KT. Development of a Scoring System From Noncontrast Computerized Tomography Measurements to Improve the Selection of Upper Ureteral Stone for Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *J. Urol*. 2009;181(3):1151–7.

Nguyen DP, Hnilicka S, Kiss B, Seiler R, Thalmann GN, Roth B. Optimization of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Delivery Rates Achieves Excellent Outcomes for Ureteral Stones: Results of a Prospective Randomized Trial. *J. Urol*. 2015;194(2):418–23.

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis*. 2005;40(5):643–54.

Paik ML, Resnick MI. Is there a role for open stone surgery? [Internet]. *Urol. Clin. North Am*. 2000. p. 323–31.

Pak CYC, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology*. 2003;61(3):523–7.

Pareek G, Armenakas NA, Panagopoulos G, Bruno JJ, Fracchia JA. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology*. 2005a;65(1):33–6.

Pareek G, Hedican SP, Lee FT, Nakada SY. Shock wave lithotripsy success determined by skin-to-stone distance on computed tomography. *Urology*. 2005b;66(5):941–4.

Park S, Pearle MS. Pathophysiology and Management of Calcium Stones. *Urol. Clin. North Am*. 2007;34(3):323–34.

Patel RM, Okhunov Z, Clayman R V., Landman J. Prone Versus Supine Percutaneous Nephrolithotomy: What Is Your Position? [Internet]. *Curr. Urol. Rep*. 2017. p. 26.

Pazos Pérez F. Uric Acid Renal Lithiasis: New Concepts. *Contrib. Nephrol*. 2018. p. 116–24.

Pearle M, Calhoun E, Curhan G. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J. Urol*.

2005a;173(3):848–57.

Pearle MS, Nadler R, BEercowsky E, Chen C, Dunn M, Figenshau RS, et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for management of distal ureteral calculi. *J. Urol. Elsevier*; 2001;166(4):1255–60.

Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J. Endourol.* 1999;13(9):679–85.

Pearle MSM, Calhoun EAE, Curhan GCG. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J. Urol.* 2005b. p. 848–57.

Pedrajas A, Arrabal J, Miján J, Rodríguez T. [Epidemiología de la urolitiasis en la provincia de Granada]. *Arch Esp Urol.* 1984;37(6):491–501.

Perez-Castro Ellendt E, Martinez-Pineiro JA. La ureterorrenoscopia transuretral. Un actual proceder urológico. *Arch. Esp. Urol.* 1980;

Peschel R, Janetschek G, Bartsch G. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for distal ureteral calculi: A prospective randomized study. *J. Urol.* 1999;162(6):1909–12.

Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, Thomas R, Burr J, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;

Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, Kane C, Gentle DL, Bruce JE, et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology.* 2000;55(6):825–30.

Prakash J, Singh V, Kumar M, Kumar M, Sinha RJ, Sankhwar S. Retroperitoneoscopic versus open mini-incision ureterolithotomy for upper- and mid-ureteric stones: a prospective randomized study. *Urolithiasis.* 2014;42(2):133–9.

Prezioso D, Illiano E, Piccinocchi G, Cricelli C, Piccinocchi R, Saita A, et al. Urolithiasis in Italy: an epidemiological study. *Arch. Ital. Urol.* 2014;86(2):99–102.

Puigvert A. [El mal de piedra del riñón]. Salvat Ed. SA, editor. Barcelona; 1987.

Raheem OA, Khandwala YS, Sur RL, Ghani KR, Denstedt JD. Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs [Internet]. *Eur. Urol. Focus.* 2017. p. 18–26.

Rahnama'i MS, Vrijens D, Marcelissen T. The discrepancy between European Association of Urology (EAU) guidelines and daily practice in the evaluation of nocturia: Results of a Dutch survey. *Eur. Urol. Suppl.* 2018;17(2):e344–5.

Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J. Nephrol.* 2000;13 Suppl 3:S45–50.

Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO. Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. *N. Engl. J. Med.* 1968;278(24):1313–8.

Ripa Saldias L, Delpón Pérez E, Chueca Rodríguez P. [Epidemics of urinary calculi in la Ribera de Navarra (II). Analytic studies]. *Actas Urol. españolas.* 1995a;19(8):627–34.

Ripa Saldias L, Delpon Pérez E, Romero Fernández FJ. [Epidemiology of urinary lithiasis in la Ribera de Navarra (I)]. *Actas Urol. españolas*. 1995b;19(6):459–66.

Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA. Epidemiological risk factors in calcium stone disease. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl*. 1980;53:15–30.

Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimos DG. Management of cystinuria. *Urol. Clin. North Am*. 2007;34(3):347–62.

Romero Pérez P, Amat Cecilia M. [Epidemiology of urinary calculi in the Marina Alta (Alicante) region]. *Actas Urol. españolas*. 1992;16(6):455–61.

Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev. Urol*. 2010;12(2–3):e86-96.

Rousaud A, Pedrajas A. CP inmark AS de estudios y Estrategias. Estudio sobre la urolitiasis en España. Asociación Española de Urología. Grupo de Urolitiasis. Promotor: Rousaud A. Supervisores: Rousaud A, Pedrajas A, Patrocinio: Centro de estudios Welcome España.. CP Inmark SA d. Estrategias. CdeWECISdEy. 1986;

Rümenapf G, Schmidtler J, Schwillle PO. Intestinal calcium absorption during hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp in healthy humans. *Calcif. Tissue Int*. 1990;46(2):73–9.

Sáenz J, Páez A, Alarcón RO, Casas JM, Sánchez A, Pereira E, et al. [Obesity as risk factor for lithiasic recurrence]. *Actas Urol. españolas*. 2012;36(4):228–33.

Sáenz Medina J, Páez Borda A, Crespo Martínez L, Gómez Dos Santos V, Barrado C, Durán Poveda M. [Relational database for urinary stone ambulatory consultation. Assessment of initial outcomes]. *Actas Urol. españolas*. 2010;34(5):467–72.

Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CYC. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2002;62(3):971–9.

San Antonio A, Somacarrera E. [Clínica de la litiasis renal]. *Actas Urológicas Españolas*. 1977;2:5–6.

Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R, et al. [Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review]. *Actas Urol. españolas*. 2007;31(5):511–20.

Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman K a, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J. Urol*. 2007;177(3):979–82.

Scales CD, Saigal CS, Hanley JM, Dick AW, Setodji CM, Litwin MS. The impact of unplanned postprocedure visits in the management of patients with urinary stones. *Surg. (United States)*. 2014;155(5):769–75.

Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur. Urol*. 2012;62(1):160–5.

Schey HM, Corbett WT, Resnick MI. Prevalence rate of renal stone disease in Forsyth County, North Carolina during 1977. *J. Urol.* 1979;122(3):288–91.

Scott R, Freeland R, Mowat W, Gardiner M, Hawthorne V, Marshall RM, et al. The prevalence of calcified upper urinary tract stone disease in a random population--Cumbernauld Health Survey. *Br. J. Urol.* 1977;49(7):589–95.

Segura JW. Current surgical approaches to nephrolithiasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1990;19(4):919–35.

Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J. Urol.* 2013;31(5):1087–92.

Seitz C, Liatsikos E, Porphiglia F, Tiselius HG, Zwergel U. Medical Therapy to Facilitate the Passage of Stones: What Is the Evidence? *Eur. Urol.* 2009. p. 455–71.

Seklehner S, Laudano MA, Del Pizzo J, Chughtai B, Lee RK. Renal calculi: Trends in the utilization of shockwave lithotripsy and ureteroscopy. *Can. J. Urol.* 2015;22(1):7627–34.

Semins MJ, Shore AD, Makary M a, Magnuson T, Johns R, Matlaga BR. The association of increasing body mass index and kidney stone disease. *J. Urol.* Elsevier Inc.; 2010;183(2):571–5.

Sener NC, Abdurrahim Imamoglu M, Bas O, Ozturk U, Goksel Goktug HN, Tuygun C, et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and flexible ureterorenoscopy for lower pole stones smaller than 1 cm. *Urolithiasis.* 2014;42(2):127–31.

Serio A, Fraioli A. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron.* 1999;81 Suppl 1(November 2000):26–30.

Serralach N, Aguiló F, Rusconi A, Serrate R, Torrecilla C. [Litiasis urinario. Tema monográfico]. *JANO XXXIII.* JANO. 1987;XXXIII:18-24:838-840.

Shuster J, Scheaffer RL. Economic impact of kidney stones in white male adults. *Urology.* 1984;24(4):327–31.

Sierakowski R, Finlayson B, Landes RR, Finlayson CD, Sierakowski N. The frequency of urolithiasis in hospital discharge diagnoses in the United States. *Invest. Urol.* 1978;15(6):438–41.

Singh V, Sinha RJ, Gupta DK, Pandey M. Prospective Randomized Comparison of Retroperitoneoscopic Pyelolithotomy versus Percutaneous Nephrolithotomy for Solitary Large Pelvic Kidney Stones. *Urol. Int.* 2014;92(4):392–5.

Skolarikos A, Papatsoris AG, Albanis S, Assimos D. Laparoscopic urinary stone surgery: An updated evidence-based review [Internet]. *Urol. Res.* 2010. p. 337–44.

Sole-Balcells F, Pinto B, Ruiz-Marcellan FJ BJ. [Epidemiología de la litiasis renal recidivante]. XVIII Congr. SIU Paris. 1979. p. Kongresbericht Tome 2 77-78.

Somacarrera E. [Generalidades en Litiasis renal]. *Actas Urol Esp.* 1977;9(1):7–11.

Soucie JM, Coates RJ, McClellan W, Austin H, Thun M. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol.*

1996;143(5):487–95.

Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int.* 1994;46(3):893–9.

Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones [Internet]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. p. CD007044.

Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003;63(5):1817–23.

Suby HI, Albright F. Dissolution of Phosphatic Urinary Calculi by the Retrograde Introduction of a Citrate Solution Containing Magnesium. *N. Engl. J. Med.* 1943;228(3):81–91.

Takeuchi H, Yoshida H, Isogawa Y, Taki Y. [Prevalence of upper urinary tract stones in Tajima, north Hyogo, Japan]. *Hinyokika Kyo.* 1999;45(3):165–8.

Tan YM, Yip SK, Chong TW, Wong MYC, Cheng C, Foo KT. Clinical experience and results of ESWL treatment for 3,093 urinary calculi with the Storz Modulith SL 20 lithotripter at the Singapore general hospital. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2002;36(5):363–7.

Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004;15(12):3225–32.

Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA.* 2005a;293(4):455–62.

Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int. International Society of Nephrology;* 2005b;68(3):1230–5.

Tenny S, Varacallo M. Evidence Based Medicine (EBM). *StatPearls.* 2018.

Thomas R, Cass AS, R. T, A.S. C. Extracorporeal shock wave lithotripsy in morbidly obese patients. *J. Urol.* 1993;150(1):30–2.

Thun MJ, Schober S. Urolithiasis in Tennessee: an occupational window into a regional problem. *Am. J. Public Health.* 1991;81(5):587–91.

Torres C, Fernández E, Zuluaga A, Gálvez L, Del Rio S. An epidemiological study of renal lithiasis in gypsies and others in Spain. *J. Urol.* 1984;131(5):853–6.

Torricelli FCM, Monga M, Marchini GS, Srougi M, Nahas WC, Mazzucchi E. Semi-rigid ureteroscopic lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy for large upper ureteral stones: A meta - analysis of randomized controlled trials. *Int. Braz J Urol.* 2016;42(4):645–54.

Tran TY, McGillen K, Cone EB, Pareek G. Triple D Score Is a Reportable Predictor of Shockwave Lithotripsy Stone-Free Rates. *J. Endourol.* 2015;29(2):226–30.

Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CYC, Pearle MS. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J. Urol.* 2003;170(2 Pt 1):397–401.

Trinchieri A. Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health care systems.

Urol. Res. 2006;34(2):151–6.

Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2008;5(2):101–6.

Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur. Urol. 2016a;69(3):475–82.

Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur. Urol. 2016b;69(3):468–74.

Urbano F, Olcina P, Ferrer J. [Statistical study of urolithiasis in the Valencia community: spectrometry of infrared rays and diffraction with X-rays]. Actas Urol. españolas. 1984;45–52.

Valdivia JG, Scarpa RM, Duvdevani M, Gross AJ, Nadler RB, Nutahara K, et al. Supine Versus Prone Position During Percutaneous Nephrolithotomy: A Report from the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. J. Endourol. 2011;25(10):1619–25.

Wang X, Li S, Liu T, Guo Y, Yang Z. Laparoscopic pyelolithotomy compared to percutaneous nephrolithotomy as surgical management for large renal pelvic calculi: A meta-analysis. J. Urol. 2013;190(3):888–93.

Weizer AZ, Zhong P, Preminger GM. New concepts in shock wave lithotripsy. Urol. Clin. North Am. 2007;34(3):375–82.

Wen CC, Nakada SY. Treatment selection and outcomes: renal calculi. Urol. Clin. North Am. Elsevier; 2007;34(3):409–19.

Wolf JS. Treatment selection and outcomes: ureteral calculi. Urol. Clin. North Am. 2007;34(3):421–30.

Wood RJ, Allen LH. Evidence for insulin involvement in arginine- and glucose-induced hypercalciuria in the rat. J. Nutr. 1983;113(8):1561–7.

Yang TK, Yang HJ, Lee LM, Liao CH. Body mass index and buttock circumference are independent predictors of disintegration failure in extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculi. J. Formos. Med. Assoc. 2013;112(7):421–5.

Yoshida O, Okada Y. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. Urol. Int. 1990;45(2):104–11.

Yoshida O, Terai A, Ohkawa T, Okada Y. National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. Kidney Int. 1999;56(5):1899–904.

Zheng C, Xiong B, Wang H, Luo J, Zhang C, Wei W, et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal stones >2 cm: A meta-analysis. Urol. Int. 2014;93(4):417–24.

